

Vergleich der Zweispektren-Röntgenabsorptiometrie (DXA) mit der quantitativen Ultraschallmessung (qUS) am Os Calcaneus unter besonderer Berücksichtigung des Body-Mass-Index

Niels Alexander Thorn

INAUGURAL-DISSERTATION zur Erlangung des Grades eines **Doktors der Medizin**
des Fachbereichs Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt.

Jede Verwertung ist ohne schriftliche Zustimmung des Autors oder des Verlages unzulässig. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung in und Verarbeitung durch elektronische Systeme.

1. Auflage 2010

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without the prior written permission of the Author or the Publishers.

1st Edition 2010

© 2010 by VVB LAUFERSWEILER VERLAG, Giessen
Printed in Germany



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

STAUFENBERGRING 15, D-35396 GIESSEN
Tel: 0641-5599888 Fax: 0641-5599890
email: redaktion@doktorverlag.de

www.doktorverlag.de

**Vergleich der Zweispektren-Röntgenabsorptiometrie (DXA)
mit der quantitativen Ultraschallmessung (qUS) am Os Calcaneus
unter besonderer Berücksichtigung des Body-Mass-Index**

INAUGURALDISSERTATION
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin der
Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von

Niels Alexander Thorn
aus Berlin

Gießen 2010

Aus dem Zentrum für Innere Medizin,
Medizinische Klinik III und Poliklinik,
Direktor: Prof. Dr. med. R.G. Bretzel,
der Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH,
Standort Gießen

1. Gutachter: Prof. Dr. med. H. Stracke
2. Gutachter: Prof. Dr. med. G. Krombach

Tag der Disputation: 14.12.2010

- I Inhaltsverzeichnis**
- II Verzeichnis der Abbildungen**
- III Verzeichnis der Tabellen**
- IV Verzeichnis der Abkürzungen**

I Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung

2. Die Osteoporose

- 2.1 Definition und Einteilung der Osteoporose
- 2.2 Prävalenz der Osteoporose
- 2.3 Ätiologie und Risikofaktoren
- 2.4 Klassifikation der Osteoporose
 - 2.4.1 Einteilung nach Alter und Geschlecht
 - 2.4.2 Einteilung nach der Ätiologie
 - 2.4.3 Einteilung nach Schweregrad
- 2.5 Diagnostik der Osteoporose
 - 2.5.1 Anamnese und körperliche Untersuchung
 - 2.5.2 Laboruntersuchung
 - 2.5.3 Osteodensitometrie
 - 2.5.4 Konventionelles Röntgen
- 2.6 Body-Mass-Index

3. Probanden, Material und Methoden

- 3.1 Probanden
- 3.2 Methoden der Knochendichtemessung
- 3.3 Röntgendiagnostik der Wirbelsäule
- 3.4 Erfassung des Body-Mass-Index
- 3.5 Statistische Auswertung

4. Ergebnisse

4.1 Daten des Patientenkollektives

4.2 Auswertung der radiologischen Werte der Knochendichtemessungen und des konventionellen Röntgens

4.3 Auswertung der radiologischen Werte der Knochendichtemessungen und des konventionellen Röntgen unter Berücksichtigung des BMI

4.3.1 Auswertung nach BMI-Werten 20-25 kg/m²

4.3.2 Auswertung nach BMI-Werten > 25 kg/m²

4.3.3 Auswertung nach BMI-Werten < 20 kg/m²

4.4 ROC-Analyse der Knochendichtemessverfahren

4.5 Korrelationen

4.5.1 Korrelation zwischen den Knochendichtemessverfahren

4.5.2 Korrelation zwischen BMI und den Knochendichtemessverfahren

5. Diskussion

6. Schlussfolgerung

7. Zusammenfassung / Summary

8. Literaturverzeichnis

9. Anhang

II Verzeichnis der Abbildungen

- Abb.1 : Unterschiedlich ausgeprägte Osteoporose am Beispiel des proximalen Femurabschnitts und des Lendenwirbelkörpers (Bartl 2004)
- Abb.2 : Prävalenz der Osteopenie und der Osteoporose am Femur Hals bei kaukasischen Frauen aus der NHANESIII Studie (Looker et al.1995)
- Abb.3 : Vorraussichtliche Entwicklung der Hüftfrakturen in der EU bis zum Jahr 2050
- Abb.4 : Veränderung der Knochenmasse mit zunehmendem Lebensalter (Lippuner 2004)
- Abb.5 : Risikofaktoren der Osteoporose (Hadj P et al. 2001)
- Abb.6 : Wann eine sekundäre Osteoporose zu erwarten ist (Becker C. 2003)
- Abb.7 : Technik der qUS am Os Calcaneus (Hadj et al.2001)
- Abb.8 : Messung der Durchlaufzeit bei SOS
- Abb.9 : Zunahme der Dämpfung in Abhängigkeit von der Zeit bei BUA
- Abb.10 : Messwertinterpretation von Osteodensitometriebefunden (Wüster et al.1998)
- Abb.11 : Frakturrate im Bezug auf T-Score Werte nach ethnischen Gruppen aus dem National Osteoporosis Risk Assessment (NORA) (Barrett-Conner et al. 2002)
- Abb.12 : qUS-Messergebnis Beispiel bei Patientin mit postmenopausaler Osteoporose
- Abb.13 : Anzahl der gemessenen Patienten nach Messverfahren
- Abb.14 : BMI Anteil im Patientenkollektiv
- Abb.15 : Anzahl Patienten mit und ohne BWS-Fraktur im konventionellen Röntgen
- Abb.16 : Anzahl der Patienten mit nicht osteoporotischen Knochendichtewerten (T-Score>-2,5) nach Messmethode
- Abb.17 : Anzahl der Patienten mit osteoporotischen Knochendichtewerten (T-Score<-2,5) nach Messmethode
- Abb.18 : Anzahl der Patienten mit und ohne BWS-Fraktur nach Messmethode
- Abb.19 : Diagnostizierte manifeste Osteoporose (T-Score<-2,5)nach Messverfahren unter Berücksichtigung von Frakturen im BWS-Bereich
- Abb.20 : Diagnostizierte manifeste Osteoporose (T-Score<-2,5)nach Messverfahren bei Frakturen im BWS-Bereich unter Berücksichtigung des BMI (20-25kg/m²)
- Abb.21 : Diagnostizierte manifeste Osteoporose (T-Score<-2,5)nach Messverfahren bei Frakturen im BWS-Bereich unter Berücksichtigung des BMI (>25 kg/m²)
- Abb.22 : Diagnostizierte manifeste Osteoporose (T-Score<-2,5)nach Messverfahren bei Frakturen im BWS-Bereich unter Berücksichtigung des BMI (< 20kg/m²)
- Abb.23 : ROC-Kurve bei qUS-Messverfahren
- Abb.24 : ROC-Kurve bei DXA L2-L4

Abb.25 : ROC-Kurve bei DXA-Neck

Abb.26 : Korrelation DXA (Neck) und qUS

Abb.27 : Korrelation DXA (L2-L4) und qUS

Abb.28 : Korrelation DXA (Neck) und DXA L2-L4

Abb.29 : Korrelation BMI und qUS

Abb.30 : Korrelation BMI und DXA L2-L4

Abb.31 : Korrelation BMI und DXA (Neck)

Abb.32 : Veröffentlichung der vorliegenden Arbeit als Poster Abstract

III Verzeichnis der Tabellen

Tab.1: Klassifizierung der Osteoporose

Tab.2: Internationale Klassifikation des BMI nach WHO (1995,2000)

Tab.3: Patientenkollektiv in der Übersicht

Tab.4: Korrelationen der Knochendichtmessverfahren

Tab.5: Korrelation des BMI mit den Knochendichtmessverfahren

IV Verzeichnis der Abkürzungen

| | |
|-------|--|
| Abb. | Abbildung |
| ap | anterior posterior |
| BMI | Body-Mass-Index |
| BMC | Bone Mineral Content |
| BMD | Bone Mineral Density |
| BUA | Broadband ultrasound attenuation |
| BWS | Brustwirbelsäule |
| Ca | Calcium |
| DXA | Dual Energy X-ray absorptiometry |
| DXL | Dual Energy X-ray laser |
| DXR | Digital X-ray radiogrammetry |
| g | Gramm |
| Int | International |
| L2-L4 | zweiter bis vierter Lendenwirbelkörper |
| LWS | Lendenwirbelsäule |
| m | Meter |
| Neck | Oberschenkelhals |
| pQCT | periphere quantitative Computertomographie |
| QCT | Quantitative Computertomographie |
| QUS | quantitative Ultraschallsonometrie |
| ROC | Receiver operating characteristic |
| ROI | Region of interest |
| s | Sekunde |
| SA | Standardabweichung |
| SOS | Speed of sound |
| SPA | Single photon absorptiometry |
| SXA | Single Energy X-ray Absorptiometry |
| Tab. | Tabelle |
| Vol | Volume |

1. Einleitung

In der europäischen Union ist durch die demographische Bevölkerungsentwicklung mit einem zunehmenden Anstieg der durchschnittlichen Lebenserwartung zu rechnen. Bis zum Jahr 2040 wird sich der Anteil der Menschen, welche 65 und älter sind nahezu verdoppelt haben und es ist somit auch ein deutlicher Anstieg der Osteoporose zu erwarten (Compston et al. 1998).

Laut Hochrechnungen aus dem Jahr 2003 ist in Deutschland mit circa 7,8 Millionen Osteoporose Patienten zu rechnen. Die Prävalenz ist dabei bei Frauen mit circa 6,5 Millionen Betroffenen deutlich höher als bei Männern mit circa 1,3 Millionen Betroffenen. Von den an Osteoporose Erkrankten erlitten circa 4,3 Prozent ein Frakturereignis (Häussler et al. 2006).

Die klinische Relevanz der Osteoporose liegt in der Assoziation mit auftretenden Frakturen. So hat eine Frau kaukasischer Herkunft in den USA im Alter von 50 Jahren ein Lebenszeit Risiko für eine klinisch identifizierte Fraktur von fast 75%. (National Osteoporosis Foundation 1998). Dabei weisen osteoporotische Frakturen eine erhebliche Dynamik auf, so erhöht sich bereits bei einer bestehenden vertebrealen Fraktur das Risiko weiterer osteoporotischer Frakturen auf das bis zu fünffache. Bei steigender Zahl prävalenter Frakturen steigert sich das Risiko noch weiter (Black et al. 1999). Insgesamt sind Schenkelhalsfrakturen und Wirbelkörperfrakturen zu den häufigsten Komplikationen von Osteoporose Patienten zu zählen, dabei erhöhen sie in einem nicht unerheblichen Maß die Morbidität und Mortalität der Patienten (Pfeifer et al. 2001). So verstarben nach einer Studie von Schürch et al. (1996) etwa 20 Prozent der Patienten mit Schenkelhalsfraktur innerhalb des ersten Jahres nach Frakturereignis und circa 20 Prozent der Betroffenen bleiben durch Invalidität versorgungspflichtig (Schürch et al. 1996). Eine russische Studie nach Lesnyak et al. (2000) zeigte bei aufgetretenen Hüftfrakturen eine noch weitreichendere Dynamik der Mortalität von circa 44 Prozent innerhalb der ersten zwölf Monate.

Es entstehen allein durch die Behandlung auftretender osteoporotischer Frakturen jährlich in der BRD Kosten in Höhe von 1,5 bis 2 Milliarden Euro. Bezieht man die Folgeschäden mit ein, belaufen sich die jährlichen Kosten sogar auf circa 4,5 bis 5 Milliarden Euro. Dabei könnte durch adäquate Prävention circa die Hälfte der Frakturen und somit etwa zwei Milliarden Euro jährlich eingespart werden. Ganz abgesehen von den Kosten würde durch eine adäquate Osteoporose Prävention die Lebensqualität der Betroffenen deutlich gesteigert werden können (Oberender et al. 2003).

Problematisch ist dabei, dass die Osteoporose in Deutschland nach wie vor eine unterdiagnostizierte und untertherapierte Krankheit ist. In der BRD sind nach Schätzungen nur circa 1,5 Millionen Osteoporosepatienten diagnostiziert und es werden lediglich circa 1,2 Millionen behandelt (Bartl 2004).

Die Knochendichtemessung mittels DXA an der Lendenwirbelsäule und proximalem Femur ist der derzeitige Goldstandard in der osteodensitometrischen Osteoporose Diagnostik und Frakturrisikoabschätzung. Sie dient als Basis zur Einleitung einer medikamentösen Behandlung, sowie als Surrogatparameter zur Beurteilung des Therapie-Effekts (Lippuner 2004).

Seit einigen Jahren steht mit der quantitativen Ultraschallmessung (qUS) eine Alternative zur DXA-Messung, dem bisherigen Goldstandard in der Knochendichtemessung, zur Verfügung. Mittlerweile konnte in umfangreichen Studien aufgezeigt werden, dass durch die qUS-Messung am Os Calcaneus ebenso gut das Ausmaß der Frakturgefährdung bei Osteoporosepatienten abzuschätzen ist, wie durch die konventionell erhobenen Knochendichte Werte durch die DXA oder qCT Methode (unter anderem: Hans D. et al. 1996, Marin et al. 2006, Krieg et al. 2006, Hernandez JL 2004, Thompson et al. 1998). Zu den Vorteilen der qUS-Methode gehören die Strahlenfreiheit, die einfache Bedienbarkeit, eine geringere Belastung für die Patienten, schnell durchführbare Messungen, sowie die niedrigen Anschaffungs- und Betriebskosten (Glüer 1997, Hadji et al.1998).

Die vorliegende Dissertationsarbeit befasst sich mit einem zentralen Thema im Bereich der Osteoporose-Diagnostik, dem Vergleich der zwei Knochendichtemessmethoden DXA und qUS , unter besonderer Berücksichtigung des Body-Mass-Index und bereits bestehenden vertebraalen Frakturen des Patientenkollektives. Ob sich Zusammenhänge oder Unterschiede zwischen den Messergebnissen der etablierten DXA und qUS-Methode zeigen lassen und ob die erhobenen Knochendichtemesswerte durch den Body-Mass-Index der Patienten beeinflusst werden, sollte überprüft werden.

2. Osteoporose

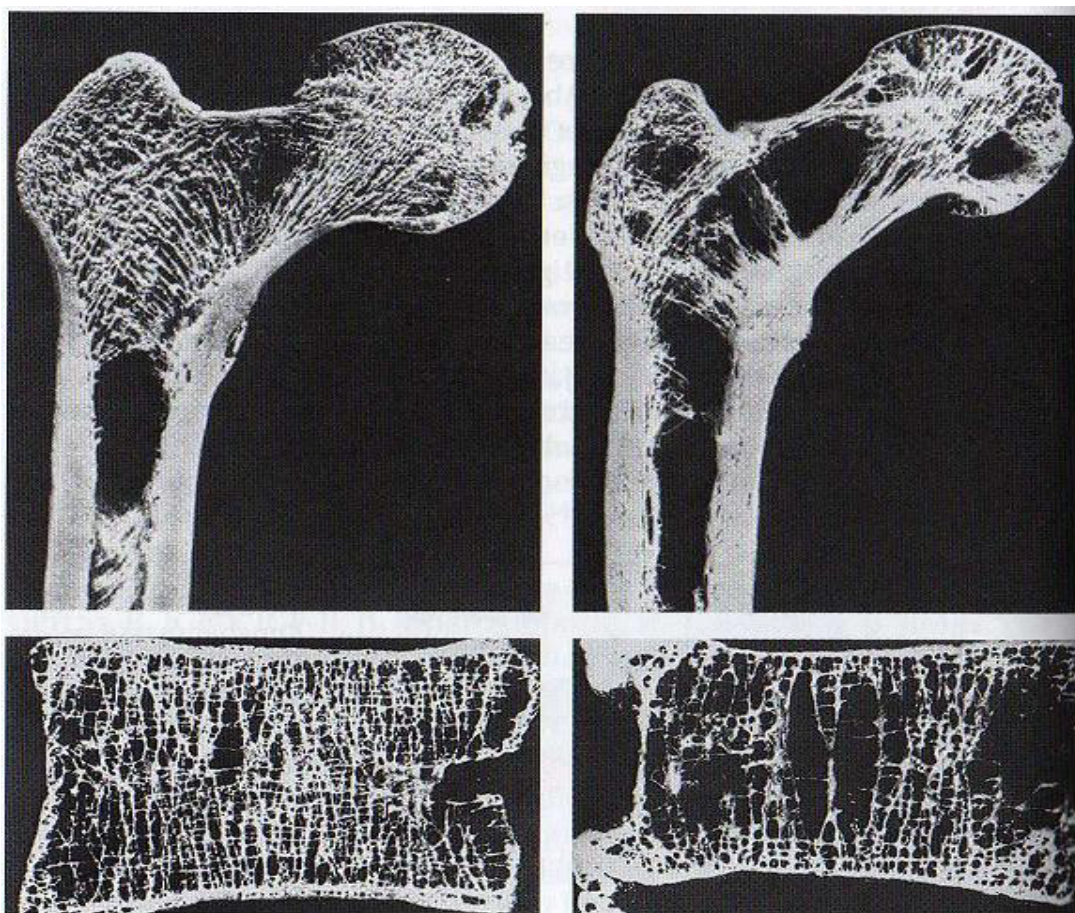
2.1 Definition und Einteilung der Osteoporose

Die Definition der Osteoporose erfuhr im Verlauf der Jahre des öfteren Modifikationen.

Auf der Consensus Development Konferenz wurde die Osteoporose wie folgt definiert:

„Als Osteoporose bezeichnet man eine systemische Skeletterkrankung, welche durch verminderte Knochendichte und einer Zerstörung der Mikroarchitektur des Knochengewebes mit folgender Zunahme der Knochenbrüchigkeit und der Frakturanfälligkeit charakterisiert ist.“ (Consensus development conference 1993)

Abbildung 1: Unterschiedlich ausgeprägte Osteoporose am Beispiel des proximalen Femurabschnitts und des Lendenwirbelkörpers (Bartl 2004)



Durch die WHO wurde 1994 zusätzlich eine Klassifizierung der Osteoporose basierend auf den statistischen Mittelwerten der Knochendichte gesunder junger Erwachsener durchgeführt. Siehe Tabelle 1:

Tab.1: Klassifizierung der Osteoporose

| | |
|--------------------------------------|--|
| Normbereich | T-Wert 0 bis –1 Standardabweichung(SD) |
| Osteopenie | T-Wert –1 bis –2,5 SD |
| Osteoporose | T-Wert < -2,5 SD |
| Schwere/manifeste Osteoporose | Osteoporose und Fraktur |

Dabei beschränkt sich die Stadieneinteilung der Osteoporose hierbei lediglich auf die erzielten Werte der Knochendichtemessung. Die multifaktorielle Genese der Erkrankung mit ihren anamnestischen Risikofaktoren und klinischen Gesichtspunkten wird dabei nicht berücksichtigt (siehe auch Kapitel 2.3 Ätiologie und Risikofaktoren) (Cummings et al. 1995).

Neben der rein osteodensitometrischen Einteilung, wurde durch Minne 1995 die Osteoporose sowohl nach den Werten der Knochendichtemessung als auch nach klinischen Gesichtspunkten eingeteilt :

- *Schweregrad 0:* Knochenmineralgehalt niedrig, der T-Score liegt zwischen –1 und –2,5 SD. Frakturen sind keine vorhanden. Dieser Schweregrad wird auch als „Osteopenie“ bezeichnet. Behandlungsmaßnahmen können in aller Ruhe begonnen werden . In der Regel liegen zwischen dieser Risikostufe und dem Auftreten erster Frakturen Jahre.
- *Schweregrad 1:* Knochenmineralgehalt in einer Messung deutlich erniedrigt, der T-Score liegt unter –2,5 SD. Frakturen sind noch nicht vorhanden. Dieses Stadium wird als „messtechnische Osteoporose“ definiert. Knochenbrüche können nun bereits bei geringen Anlässen auftreten. Bisphosphonate sind bereits das Medikament der ersten Wahl.
- *Schweregrad 2:* Knochenmineralgehalt deutlich erniedrigt, der T-Score liegt unter –2,5 SD. Es liegen erste Wirbelkörperfrakturen oder Einbrüche vor. Das Risiko weitere Frakturen zu erleiden hat sich vervielfacht. Eine sofort eingeleitete medikamentöse Behandlung wird 1-2 Jahre in Anspruch nehmen, bis das Risiko sich

wieder deutlich senkt. Sowohl Schmerztherapie als auch Rehabilitationsmaßnahmen nehmen im Behandlungsregime an Bedeutung zu.

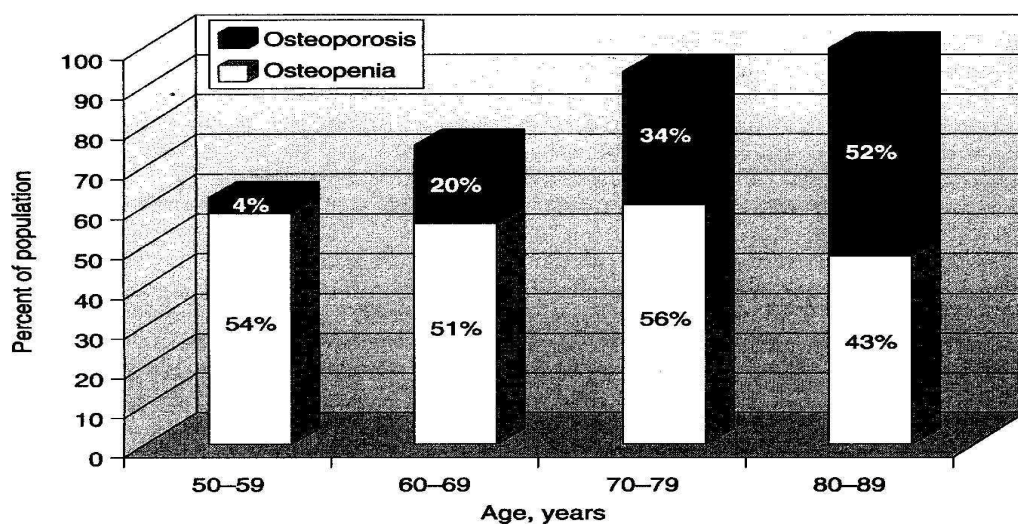
- **Schweregrad 3:** Knochenmineralgehalt deutlich erniedrigt, der T-Score liegt unter -2,5 SD, es liegen mehrere Frakturen vor. Jetzt sind nicht nur Wirbelkörper betroffen, sondern auch andere Abschnitte des Skelettsystems, es liegen nun also sogenannte extravertebrale Frakturen vor, z.B. des Oberschenkelhalses oder des Unterarmes. Schmerztherapie und Rehabilitation treten in den Vordergrund. Eine medikamentöse Behandlung, um das Fortschreiten des Knochenschwundes zu verlangsamen und zu begrenzen, ist weiterhin sinnvoll.

2.2 Prävalenz der Osteoporose

Die Osteoporose ist in Deutschland nach wie vor eine unterdiagnostizierte und untertherapierte Krankheit. In der BRD sind nach Schätzungen von den ca. 7 Millionen Osteoporose Patienten nur 1,5 Millionen diagnostiziert und lediglich 1,2 Millionen behandelt (Bartl 2004).

70 % der Frauen kaukasischer Rasse über 80 Jahre haben, bei Anwendung der WHO-Kriterien, Osteoporose. Circa 50 % dieser Frauen werden bei nicht Behandlung eine Fraktur erleiden (Cummings et al. 1989).

Abbildung 2: Prävalenz der Osteopenie und der Osteoporose am Femur Hals bei kaukasischen Frauen aus der NHANES III Studie (Looker et al. 1995)

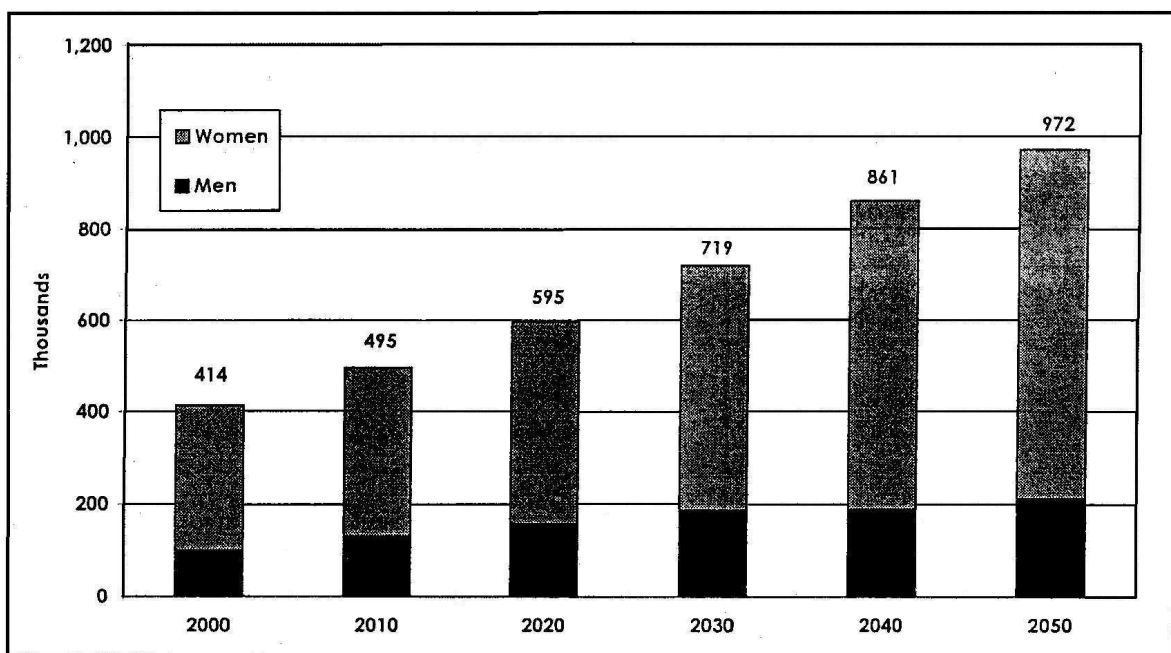


Die Anzahl der Individuen, welche 65 Jahre oder älter sind wird derzeit auf circa 323 Millionen geschätzt. Bis zum Jahre 2050 wird ein Anstieg bis auf 1,555 Milliarden Menschen dieser Altersstruktur erwartet. Einhergehend mit dieser demographischen Entwicklung wird u.a. mit einem Anstieg der Hüftfrakturen bei Patienten, die 35 Jahre und älter sind, von circa 1,5 Millionen 1990 auf etwa 4,5-6,3 Millionen im Jahre 2050 gerechnet (Cooper et al. 1992, Gullberg et al. 1997).

So behandelt in der Europäischen Kommission die Ärzteschaft über 1 Million Patienten mit osteoporotischen Frakturen, inklusive 414.000 Hüftfrakturen. Es kommt circa alle 30 Sekunden zu einer Fraktur. (WHO 1999)

Die Europäische Kommission rechnet bis zum Jahr 2050 mit einem Anstieg allein der Hüftfrakturen auf 972.000, was einer Verdoppelung des Bettenbedarfs für Osteoporose Patienten in den Hospitälern bedeuten würde. (siehe auch Abbildung 3) (European Commission 1998)

Abbildung 3: Voraussichtliche Entwicklung der Hüftfrakturen in der EU bis zum Jahre 2050 (European Commission 1998)



Bei einer Stichprobe von 2% der gesamten deutschen Bevölkerung aus dem Jahre 1996 ließ sich bezogen auf die gesamte Bevölkerung von 82 012 Millionen Bundesbürgern eine Anzahl von hochgerechnet 135 800 Schenkelhalsfrakturen bestimmen. Die durchschnittlichen Gesamtkosten betrugen ca. 20.301 Euro, was somit insgesamt für die Versorgung der

Patienten mit Schenkelhalsfrakturen für 1996 Folgekosten von 2,8 Milliarden Euro bedeutete (Pfeifer et al. 2001).

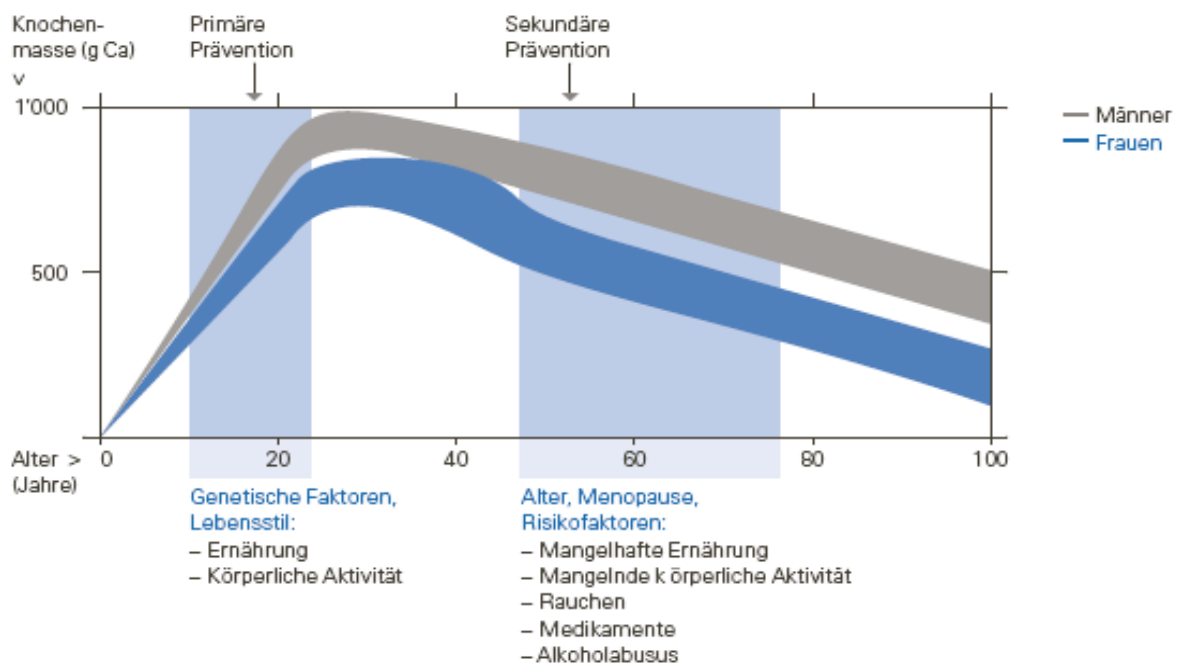
Nach einer Studie von Schürch et al. (1996) versterben etwa 20 Prozent der Patienten mit Schenkelhalsfraktur innerhalb des ersten Jahres nach Frakturereignis und circa 20 Prozent der Betroffenen bleiben durch Invalidität versorgungspflichtig.

2.3 Ätiologie und Risikofaktoren

Der Osteoporose liegt praktisch immer ein Dysbalance zwischen Knochenaufbau (durch Osteoblasten) und Knochenabbau (durch Osteoklasten), mit einem Schwerpunkt beim Knochenabbau zugrunde. Ob diese negative Umbauilanz letztendlich in einer Osteoporose und Frakturen resultiert, hängt außer von der Abbaugeschwindigkeit auch massgeblich von der Ausgangsknochenmasse (Peak Bone Mass) ab. (Lippuner K., 2004)

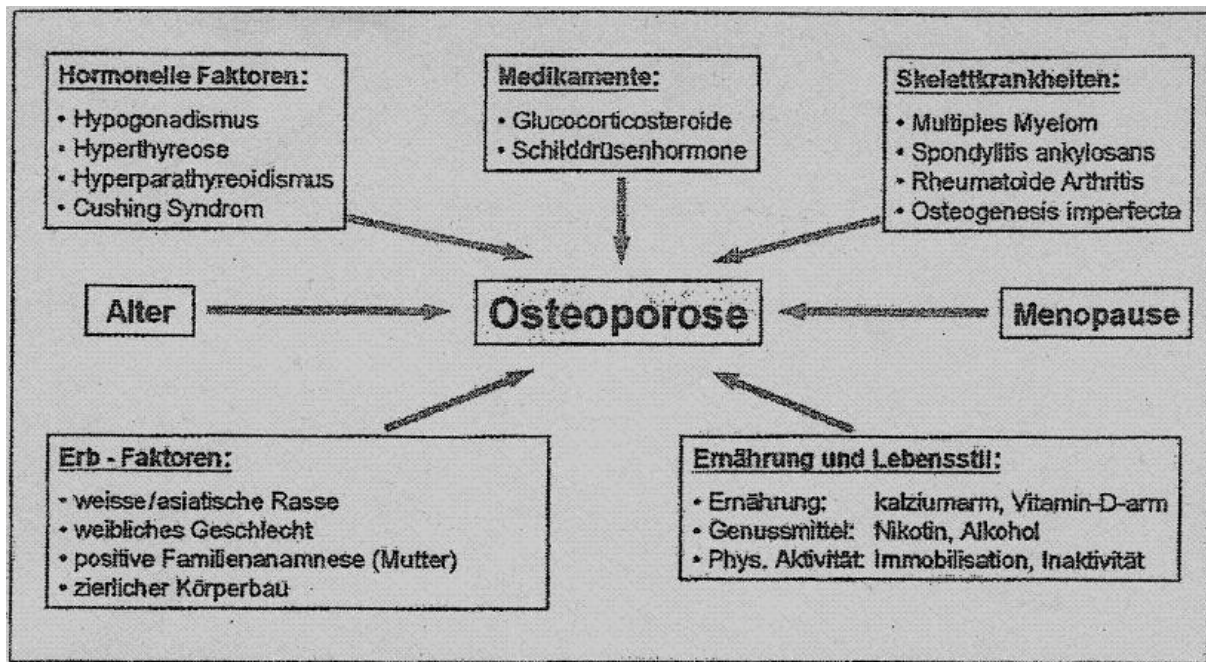
Abbildung 4: Veränderung der Knochenmasse mit zunehmendem Lebensalter

(Lippuner 2004)



Der Entstehung der Osteoporose liegen multifaktorielle Einflüsse zugrunde. Sie entwickelt sich durch ein komplexes Zusammenspiel genetischer Faktoren, dem Lebensstil, hormoneller Faktoren und medizinischer Störungen (Becker 2003, Cummings et al. 1995). Die wichtigsten Risikofaktoren sind in der folgenden Abbildung dargestellt:

Abbildung 5: Risikofaktoren der Osteoporose (Hadji et al. 2001)



2.4 Klassifikation der Osteoporose

Nach Bartl 2004 wird die Osteoporose nach mehreren Gesichtspunkten eingeteilt:

- Alter und Geschlecht
- der Ätiologie
- dem Schweregrad
- Ausdehnung

(Bartl 2004)

2.4.1 Einteilung nach Alter und Geschlecht

Idiopathische juvenile Osteoporose: Die juvenile Osteoporose ist eine seltene, selbstlimitierende Form der Osteoporose, welche bei präpubertierenden Kindern auftritt. Kompressionsfrakturen der Wirbelkörper und schwere Rückenschmerzen zwischen dem 8. und 14. Lebensjahr sind die Manifestationsformen dieser Osteoporoseform.

Idiopathische Osteoporose junger Erwachsener: Zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr auftretende Osteoporose, welche vor allem Männer betrifft. Besonders befallen ist das Achsenskelett mit Wirbelkörperfrakturen. Ein deutlich gesteigerter Knochenabbau zeigt sich Laborchemisch und in der Knochenbiopsie. Als möglicher kausaler Faktor liegt häufig ein Nikotinabusus vor.

Postmenopausale (Typ I) Osteoporose: Die postmenopausale Form tritt als Folge des Ausfalls der Ovarialfunktion ca. zwischen dem 51. und 75. Lebensjahr auf. Es handelt sich um den häufigsten Osteoporose Typ. Bereits Jahre vor der Menopause (perimenopausal) setzt ein gesteigerter Knochenschwund ein. Ca. 30% der Frauen erkranken nach der Menopause an einer Osteoporose. Durch den Abfall des Östrogenspiegels kommt es zum Abfall von Interleukin 6 und anderen Zytokinen, was zu einer verstärkten Rekrutierung und Ansprechbarkeit der Osteoklasten führt. Des weiteren wird der Knochen empfindlicher für die resorptiven Effekte des Parathormons, dies führt zu einem verstärkten Abbau des spongiösen Knochens v.a. im Bereich der Wirbel und des Oberschenkels. Definitionsgemäß tritt der postmenopausale Typ bei Frauen auf, infolge eines Testosteronmangels kann ein vergleichbarer hormonbedingter Knochenschwund auch bei Männern auftreten.

Senile (Typ II) Osteoporose: Die postmenopausale Form geht stufenlos in die senile Form über. Nun wird auch der kortikale Knochen vermehrt abgebaut, mit Betonung von Schenkelhals-, Radius- und Beckenfrakturen. Die senile Osteoporose tritt nach dem 70. Lebensjahr auf und erfolgt bei Frauen nur noch zweimal häufiger als bei Männern. Es können ca. 80% aller osteoporosebedingten Frakturen diesem Altersabschnitt zugeordnet werden.

2.4.2 Einteilung nach der Ätiologie

Hierbei werden die primären und die sekundären Formen der Osteoporose unterschieden. Bei der primären Osteoporose werden die juvenile, die postmenopausale und die senile Osteoporose unterschieden, auf diese wurde bereits im Kapitel 2.4.1 „Einteilung nach Alter und Geschlecht“ eingegangen.

Nur 5% der gesamten Osteoporose-Fälle werden der sekundären Osteoporose zugeschrieben, aber 20% der osteoporosebedingten Frakturen (Bartl 2004).

Die zumeist vorkommenden Gründe für eine sekundäre Osteoporose bei Frauen sind Glukokortikoide, Hypogonadismus, Hyperthyreose, Antikonvulsiva, Hypercalciurie, Hyperparathyreodismus und Malabsorption. Bei Männern sind die zumeist auftretenden Gründe Glukokortikoide, Hypogonadismus und Alkoholismus (NIH Consensus Statement, 2000).

Abbildung 6: Wann eine sekundäre Osteoporose zu erwarten ist (nach Becker C. 2003)

- Osteoporose auftretend bei prämenopausalen Frauen
- Osteoporose auftretend bei Patienten ohne Risikofaktoren
- Osteoporose auftretend bei Männern < 70 Jahre
- Osteoporose mit multiplen niedrig Trauma Frakturen, besonders bei jüngeren Patienten
- Osteoporose assoziiert mit Knochendichtewerten im Z-Score < 2 SD unter den Altersdurchschnitt
- Osteoporose bei Patienten mit zahlreichen anderen signifikanten Erkrankungen
- Verschlechternde Osteoporose (verminderende Knochendichte, wiederkehrende Frakturereignisse) trotz bestehender optimaler Therapie

2.4.3 Einteilung nach Schweregrad

Die Einteilung nach Schweregrad durch die WHO (1994) und Minne (1995), welche sich vor allem nach Werten der Knochendichte richten, wurde im Kapitel 2.1 Definition und Einteilung der Osteoporose bereits erläutert.

2.5 Diagnostik der Osteoporose

Die Diagnostik der Osteoporose umfasst mehrere Schritte, welche zu einem individuellen Risikoprofil mit anschließender Therapieentscheidung führen. Es umfasst Anamnese, körperliche Untersuchung, Laboruntersuchung, Osteodensitometrie und gegebenenfalls konventionelle Röntgendiagnostik (Hadji et al. 2002).

2.5.1 Anamnese und körperliche Untersuchung

Zum einen sollten Schmerzen und funktionelle Einschränkungen erfragt werden. Des weiteren sind Konditionen oder Erkrankungen, welche einen Einfluss auf das Skelettsystem und/oder auf Stürze und Frakturrisiken haben, anamnestisch zu erheben. Bei der körperlichen Untersuchung als auch der Anamnese sollte nach Hinweisen für eine sekundäre Osteoporose gesucht werden (siehe auch Kapitel 2.3 Ätiologie und Risikofaktoren und Kapitel 2.4.2 Einteilung nach der Ätiologie). Das Körpergewicht und die Körpergröße sollten erfasst werden. Ein „Timed-up and go Test“ kann der raschen Beurteilung der Muskelkraft und Koordination dienen. Gegebenfalls sollte ein umfangreicheres geriatrisches Assessment ergänzend durchgeführt werden (DVO-Leitlinien 2006).

2.5.2 Laboruntersuchung

Die Laboruntersuchung der Osteoporose sollte auf den Patienten individuell angepasst werden, da bestimmte Patienten mehr labortechnischer Abklärung bedürfen als andere. (Becker , 2003).Die biochemischen Marker des Knochenumbaus können in zwei Gruppen unterteilt werden, Marker der Knochenneubildung und Marker des Knochenabbaus (Delmas 1998).

Die wichtigsten Marker des Knochenaufbaus sind die alkalische Phosphatase, das Knochen Isoenzym der alkalischen Phosphatase, Osteocalcin und die Prokollagen Propeptide vom Typ I Kollagen. Als Parameter des Knochenabbaus werden zumeist Hydroxyproline und die Pyridinium-Cross-links und deren Peptide genutzt. Des weiteren kann die Ermittlung der Nüchtern Calcium Ausscheidung im Harn (Calcium/Kreatinin Quotient) Auskunft über die Balance zwischen Knochenabbau und –aufbau liefern (WHO 2003).

So wie der Knochenstoffwechsel selbst unterliegen auch die gebräuchlichen Labormarker erheblichen intra- und interindividuellen Schwankungen. Somit kann aus einer einmaligen Messung eines Knochenumbaumarkers in der Regel keine diagnostische oder gar

therapeutische Konsequenz gezogen werden. Wie die Knochendichtemessung sollten auch die Knochenumbaumarker nur im Zusammenhang mit dem klinischen Bild und nur mit ausreichenden Hintergrundkenntnissen eingesetzt werden (Seibel 2001).

2.5.3 Osteodensitometrie

Die Ziele der Knochendichtemessungen sind einerseits die Überprüfung, ob eine niedrige Knochendichte vorliegt ($T\text{-Wert} < -2,5$) und somit die Basis der Definition der Osteoporose und gegebenenfalls einer spezifischen medikamentösen Therapie gegeben ist. Andererseits dient die Knochendichtemessung der Erfassung einer möglichen Knochendichteerniedrigung, um das individuelle Frakturrisiko abzuschätzen und die damit einhergehenden therapeutischen Maßnahmen einleiten zu können (DVO-Leitlinien 2006).

Die Osteodensitometrie sollte auf Grund einer derzeit ungenügenden Spezifität im Rahmen der klinischen Primärevaluation vor allem als weitere, wenngleich bedeutender Risikofaktor aufgefasst werden. Eine Knochendichtemessung erwirkt nur dann eine Aussagekraft, wenn sie korrekt durchgeführt und im Zusammenhang mit den übrigen klinischen Daten des Patienten gebracht wird (Seibel 2001).

Eine Vielzahl verschiedener Messverfahren steht für die Frakturrisikoprognostik zur Verfügung. Diese sind in unterschiedlichem Maß validiert und arbeiten zum Teil röntgenbasiert, zum Teil auf der Grundlage von Ultraschallmessungen. Die Hauptverfahren sind SXA, DXA, DXL, DXR, QCT, pQCT und QUS. Auch innerhalb der verschiedenen Methoden gibt es erhebliche Verfahrensunterschiede, welche zu abweichender Performance führen können (DVO-Leitlinien 2006).

Die derzeit in Frage kommenden Methoden sind die quantitative Computertomographie (QCT) und die Dual-Energy X-Ray Absorptiometry (DXA).

Das QCT gibt auf den Schwächungswert von Wasser bezogene Messwerte an, die sogenannten Hounsfield-Einheiten (HE). Diese HE werden in einem zweiten Schritt über die Mitmessung von Standards, die aus einem Hydroxylapatit ähnlichen Material bestehen, mittels einer Eichgerade in Volumenwerte der Knochendichte umgerechnet (Lange et al. 1994). Das QCT hat den Vorteil, dass die trabekuläre und kortikale Dichte (in mg/cm^3) ermittelt werden können und somit volumenbezogene Messwerte angegeben werden. Dagegen stehen allerdings die längere Untersuchungsdauer und die etwa 100-fach höhere Strahlenbelastung von 1 bis 3 mSv. Des weiteren hat das QCT eine beschränkte Verfügbarkeit.

Dem gegenüber steht die breit verfügbare, von der WHO als Standardmethode anerkannte, DXA. Diese misst den Knochenmineralgehalt in Gramm. Die Knochenmineraldichte in g/cm^2 wird innerhalb einer definierten Fläche berechnet (siehe auch Kapitel 3.2 Methodik) (Willburger R. 2003).

Die quantitative Ultraschallsonometrie (QUS) ist ein Verfahren, welches seit einigen Jahren als eine zusätzliche röntgenstrahlfreie Messmethode zur Verfügung steht. Vornehmlich erfolgt die Untersuchung am Os Calcaneus oder an den Phalangen mit Ultraschall verschiedener Wellenlängen (zwischen 0,25-1,25 MHz). Gemessen wird die Ultraschallleitungsgeschwindigkeit („speed of sound“, SOS) und/oder die Breitbandultraschallabschwächung („broadband ultrasound attenuation“ BUA), beziehungsweise eine Kombination aus beidem (Stiffness-Index, UBPI, QUI) (siehe auch Kapitel 3.2 Methodik) (Hans D et al. 1996, Hadji et al. 2001, Wüster et al.1998, Njeh et al. 1999).

2.5.4 konventionelles Röntgen

Die konventionelle Röntgenmethode zeigt erst bei einem Verlust der Knochensubstanz von 30-40% eine Veränderung. Hinzu kommen Störfaktoren der Beurteilbarkeit im Sinne von subjektiver Beurteilung des Röntgenbildes mit bloßem Auge, Weichteilüberlagerung, Filmentwicklungsfehler und differierende Aufnahmetechnik. Durch Standardisierung der Röntgenaufnahmen und einheitlicher Auswertung mit Hilfe bestimmter Indizes (z.B. Os-metacarpale-II Index, Barnett-Nording-Index, Singh-Index) wurde versucht Störgrößen weitgehend zu eliminieren. Diese Verfahren haben sich aber nicht weitreichend durchsetzen können (Lange S. et al. 1994).

Eine Frühdiagnostik ist daher mit dieser Methode nicht möglich. Bei bereits abgelaufenen stummen Frakturen oder Einbrüchen kann das Röntgen allerdings wertvolle Hinweise zur Art und Lage liefern. Vor allem bei der Abklärung sekundärer Osteoporosen und bei unklaren Rückenschmerzen sind die konventionellen Röntgenaufnahmen der Wirbelsäule unentbehrlich. Sie zeigen charakteristische Veränderungen bei degenerativ-entzündlichen Gelenkveränderungen, Osteomalazie, malignen Knochenläsionen, Hyperparathyreodismus und Fluorose (Bartl 2004).

2.6 Body-Mass-Index

Durch die WHO wird der BMI als ein Index beschrieben, welcher sich auf das Gewicht und die Größe bezieht und genutzt wird, um bei erwachsenen Personen Untergewicht, Normalgewicht und Übergewicht zu klassifizieren. Der Body-Mass-Index ist definiert, als das Gewicht in Kilogramm geteilt durch die Größe in Meter² (kg/m²)

$$\text{BMI} = \text{kg/m}^2$$

Durch die WHO wurden die Grenzwerte für Untergewicht, Normalgewicht und Übergewicht wie in Tabelle 1 aufgeführt definiert.

Tab.2: Internationale Klassifikation des BMI nach WHO (1995,2000)

| Klassifikation | BMI (kg/m ²) | |
|--------------------------|-----------------------------|------------------------|
| Schweres Untergewicht | < 16 | < 18,5 Untergewicht |
| Mäßiges Untergewicht | 16 – 17 | |
| Leichtes Untergewicht | 17 – 18,49 | |
| Normalgewicht | 18,5 – 24,99 | |
| Präadipositas | 25 – 30 | ≥ 25 Übergewicht |
| Adipositas Grad I | 30 – 35 | ≥ 30 Adipositas |
| Adipositas Grad II | 35 – 40 | |
| Adipositas Grad III | ≥ 40 | |

3. Probanden, Material und Methoden

3.1 Probanden

Im Rahmen der ambulanten Osteoporosesprechstunde in der medizinischen Klinik und Poliklinik am Universitätsklinikum Gießen wurden im Zeitraum von April 2005 bis Oktober 2005 220 Patienten in die Studie aufgenommen. Neben der konventionellen nativen Röntgenuntersuchung der BWS und LWS in 2 Ebenen wurde bei dem Patientenkollektiv die Knochendichte mittels Dual-Energie-X-Ray-Absorptiometrie (DXA) Messung an der Lendenwirbelsäule und Oberschenkelhals sowie zusätzlich mittels quantitativer Ultraschallsonometrie (qUS)-Messung am Os Calcaneus ermittelt und ausgewertet. Bei allen Patienten wurde zusätzlich der Body-Mass-Index bestimmt. Die Studie bezog keine therapeutischen Interventionen mit ein.

Die Studie bezog folgende Einschlusskriterien mit ein:

- Patienten der ambulanten Osteoporosesprechstunde.
- sowohl Patienten mit vorbekannter Osteoporose als auch Patienten mit nicht vorbekannter Osteoporose.
- die Knochendichte der Patienten wurde mittels DXA-Messung am Schenkelhals und im Lendenwirbelbereich erfasst, sowie durch qUS-Messung am Os Calcaneus. Die erhobenen Werte wurden jeweils mit dem T-Score erfasst.
- bei allen Patienten wurden Röntgen Aufnahmen der Brust- und Lendenwirbelsäule in zwei Ebenen durchgeführt, zur Erfassung oder dem Ausschluss von Frakturen.
- sowohl Patienten mit, als auch ohne Frakturen im BWS-Bereich.
- bei allen Patienten wurde der Body-Mass-Index bestimmt.

Als Ausschlusskriterien der Studie wurden definiert:

- Patienten mit Artefakten oder Sinterungsfrakturen im LWS-Bereich (im konventionellen Röntgen).
- Patienten mit traumatischer Fraktur im BWS Bereich.
- bei den Patienten durften keine endokrinen, knöchern-entzündlichen oder tumorösen Erkrankungen vorliegen.

Für die Messung der Femur Neck Region und die Lendenwirbelregion L2-L4 wurde die Dual-X-Ray-Absorptiometrie (DXA) genutzt.

Modell: DXA-Gerät LUNAR DPX-L

Der Os Calcaneus wurde mittels quantitativem Ultraschallsonometer (qUS) untersucht.

Modell: Gerät LUNAR Achilles+

In der statistischen Auswertung der 220 Patienten wurden die DXA T-Score Werte der Lendenwirbelsäule von L2-L4(ap) und vom Oberschenkelhals (Femur NECK), sowie die T-Score Werte der qUS-Messung am Os Calcaneus berücksichtigt.

Zur Feststellung des Body-Maß-Index (BMI) wurden bei den Patienten im Rahmen der Untersuchung das Körpergewicht in Kilogramm(kg) und die Körpergröße in Metern (m) erfasst.

Daraus wurde im folgenden der BMI ermittelt:

$BMI = \text{kg/m}^2$

Bei Patienten, welche im Rahmen der durchgeführten konventionellen Röntgenuntersuchung der Wirbelsäule Artefakte oder Sinterungsfrakturen im LWS-Bereich aufwiesen, wurde die DXA-Messung im LWS (L2-L4 ap) Bereich nicht in die statistische Auswertung aufgenommen.

3.2 Methode der Knochendichtemessungen

Für die Erfassung der Knochendichtewerte wurden folgende Messverfahren und Geräte verwendet:

DXA-Messverfahren

Durch die Dual-X-Ray-Absorptiometry wird es ermöglicht, eine quantitative Messung des Knochenmineralgehalts von einzelnen Regionen des Körpers durchzuführen. Bei der DXA-Methode werden zwei Energiestrahlen (Photonenstrahlen) unterschiedlicher Intensität durch das Skelett hindurchgeschickt. Aus der Menge der Strahlung, die durch den Knochen gelangt,

kann die Masse des Mineralgehalts des Knochens mittels Computer in speziellen mathematischen Verfahren errechnet werden. Anhand beider Messungen kann der weichteilbedingte Absorptionsanteil (unterschiedliche Mengen an Fett- und Muskelgewebe) ermittelt und eliminiert werden (Bartl 2004).

Die Photonenenergien sind mit 38 KeV und 70 KeV angegeben, dies sind die am meisten verwendeten Energien für DXA-Scans. Mit diesen niedrigen Photonenenergien sind schon kleine Dichteänderungen im Zweikomponentensystem messbar. Der Photonenfluss kann direkt gemessen werden und die Schwächungskoeffizienten können durch verschiedene Methoden bestimmt oder einfach der Literatur entnommen werden.

In hydratisiertem Knochengewebe macht Knochenmineral einen Gewichtsanteil von ungefähr 60% aus, davon entfallen ca. 38% auf Kalzium. Die nicht mineralischen Bestandteile des Knochengewebes sind u.a. Fett, Kollagen und Hydratwasser. Die Zusammensetzung des Knochenminerals ist im wesentlichen invariabel, während der nicht-mineralische Knochengewegsanteil und das umgebende Weichteilgewebe bei verschiedenen Patienten sehr unterschiedlich sein kann. Dasselbe gilt auch für Patienten, die an verschiedenen Zeitpunkten untersucht werden. Die LUNAR Software des Messgerätes enthält einen Datenreduktionsalgorithmus, der die durch die Variabilität des Weichteilgewebes hervorgerufenen Messfehler korrigiert (Totzeitfehler, Überlauf vom 70KeV in den 38KeV Kanal, Hintergrundstrahlung und Aufhärtung des Strahls).

Messgrößen der DXA:

Der DXA-Scanner misst laufend den Knochenmineralgehalt (BMC, bone miral content) während er in einzelnen Linien quer über die Lendenwirbelsäule oder andere ROI's (Regions of interest) bewegt wird. Die so erhaltenen Messprofile bilden die Grundlage für die quantitative Analyse. Die Messung der BMC wird mit Hilfe einiger Standards geeicht, die Knochengewebe simulieren.

Im einzelnen werden durch die DXA-Methode folgende Werte gemessen:

- der Knochenmineralgehalt (bone mineral content, BMC), angegeben in Gramm;
- die Fläche angegeben in cm^2 , sie stellt die zweidimensionale Projektion des Knochens dar;
- die Knochenmineraldichte (bone mineral density, BMD), angegeben in g/cm^2

Die BMD stellt dabei den Knochenmineralgehalt, bezogen auf die Knochengröße dar und ist der klinisch aussagekräftigste Wert.

LWS-ap Aufnahme:

Für die Lendenwirbelsäule wird der BMD-Wert in der Regel für die Region L2-L4 berechnet, aber es können auch andere ROI's analysiert werden.

Bei jedem durchgeführten DXA-Scan der LWS werden auf das Weichteilgewebe bezogene Nulllinien automatisch berechnet. Es kann jedoch von Nutzen sein, diese Nulllinien bei der Analyse zu überprüfen. Dies gilt insbesondere für Regionen, in denen Rippen, Querfortsätze, das Becken oder Artefakte im Scanbild liegen. In die Berechnung von Nulllinien gehen die Werte für die benachbarten Scanlinien mit ein, dabei stellt die Position einen Mittelwert dar, der in einer 1cm breiten Region ermittelt wurde. Dieser Wert ist verlässlicher, aber immer noch auf die unmittelbare Umgebung bezogen.

Bei den durchgeführten Messungen werden Kantenbegrenzungen gesetzt, um nur die eigentlichen Wirbelkörper und nicht die Querfortsätze in die Messung einzubeziehen. Die Gerätesoftware glättet die aufgenommenen Werte, begründet dadurch die Kantenbegrenzung und erleichtert somit eventuelle Korrekturen.

Femur

Im proximalen Femur ist die „Region of Interest“ normalerweise eine 1,5cm breite Fläche quer über den gesamten Schenkelhals. Das Softwareprogramm definiert zusätzlich ROI's in der Region des Ward'schen Dreiecks, in der die Knochendichte niedriger ist und in der Region des Trochanter major. Im Normalfall beginnt der Knochenverlust im proximalen Femur in der Region des Ward'schen Dreiecks und schreitet von da aus weiter fort. Dadurch sind Veränderungen in dieser Region als früher Indikator für einen Knochenverlust zu bewerten. Da die Messergebnisse hier aber sehr variabel sind, ist für die endgültige Stellung der Diagnose die Region des Oberschenkelhalses besser geeignet.

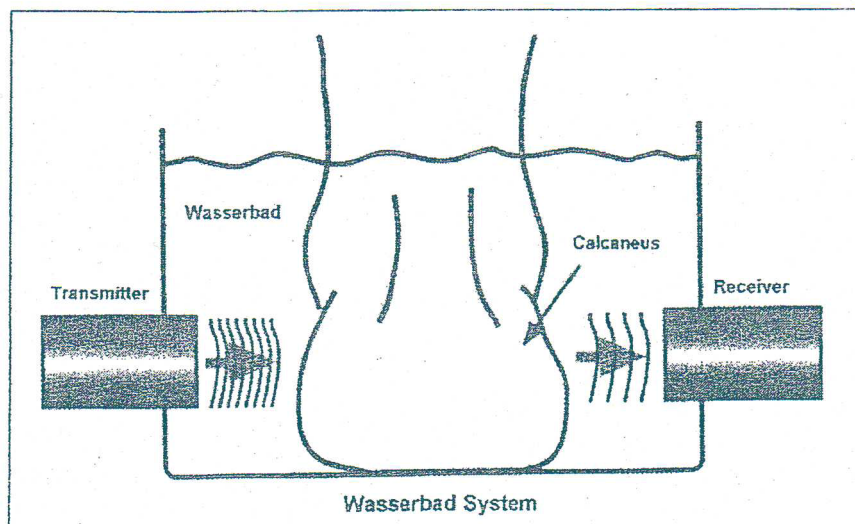
Die ausgewerteten DXA-Messungen wurden in der Medizinischen Klinik III des Universitätsklinikums Gießen und Marburg GmbH am Standort Gießen (Direktor: Prof. Dr.R.G. Bretzel) von einer/einem Medizinisch technischen Assistenten/-in des Radiologischen Zentralinstituts des Universitätsklinikums Gießen und Marburg GmbH-Standort Gießen (Direktor: Prof.Dr. W.S.Rau) durchgeführt und von einer/m Ärztin/Arzt des Zentralinstituts für Radiologie ausgewertet.

qUS-Messverfahren

Die qUS-Methode stellt eine röntgenstrahlungsfreie Messmethode dar. Das verwendete Achilles+ Gerät ist ein Knochen-Ultrasonometer, welches mit Hochfrequenzschallwellen den Knochenzustand am Os Calcaneus misst. Die Erfassung der Werte erfolgt durch Messung in einem Wasserfersenbad-Ultraschallsystem am Os Calcaneus in einer Kontaktmittel-Lösung (Surfactant)(LUNAR Artikelnummer: 0803), welche die Kopplung des Ultraschallsignals verbessert. Das Achilles+ Gerät arbeitet dabei mit Ultraschallfrequenzen im Bereich von 200 bis 600 kHz (Njeh CF et al. 1999, Lunar Achilles+ Handbuch 1999).

Ein Transducer auf der einen Seite des Fersenbads wandelt ein elektrisches Signal in eine Schallwelle um, die das Wasser und die Ferse des Patienten durchdringt. Ein anderer Transducer auf der gegenüberliegenden Seite des Fersenbads empfängt die Schallwelle und wandelt sie in ein elektrisches Signal um, das dann vom Achilles+ Softwareprogramm analysiert wird.

Abbildung 7: Technik der qUS am Os Calcaneus (Hadji et al. 2001)



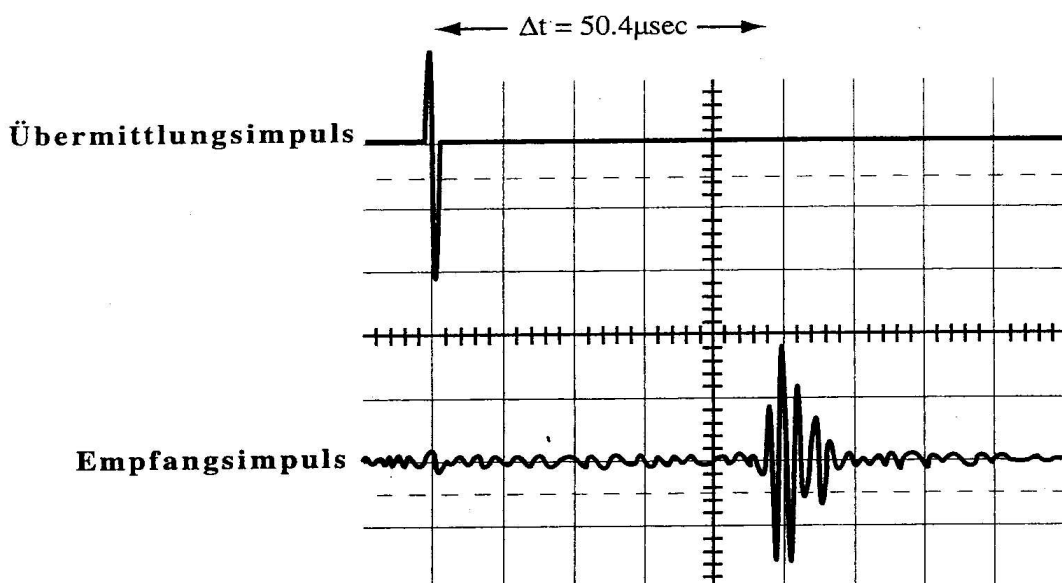
Die Messung dient zur Feststellung der physikalischen Knochenbeschaffenheit. Es wird die Durchschallgeschwindigkeit (engl. Speed of Sound = SOS in m/Sek.), sowie die Schwächung des breitbandigen Ultraschallbündels (engl. Broadband Ultrasound Attenuation= BUA in dB/MHz) gemessen. Durch das LUNAR Achilles+-Gerät werden SOS- und BUA-Werte zu einem klinischen Messindex, dem Steifigkeits-Index (Stiffness-Index) zusammengefasst. Der

Steifigkeits-Index gibt das osteoporotisch bedingte Frakturrisiko an, vergleichbar mit Röntgenabsorptionsmessungen der Knochenmineraldichte an Wirbelsäule oder Hüfte.

Schallgeschwindigkeit(SOS):

Zur Bestimmung der SOS an der Ferse ist die Messung der Zeitspanne erforderlich, die eine Schallwelle zur Durchquerung der gemessenen Ferse benötigt. Dieser erfasste Wert wird mit der Zeitspanne verglichen, die das Ultraschallsignal im leeren Wasserbad braucht. Als Durchlaufzeit wird die Zeitspanne zwischen dem Beginn der Übertragung einer Pulswelle und dem Empfangsbeginn der zurückgeworfenen Welle bezeichnet. Die Zeitspanne wird mit einer kristallgesteuerten Hochfrequenzuhr gemessen, Die Messgenauigkeit bei SOS beträgt etwa 4m/Sek. in vivo. Ein typischer Wert der SOS in Trabekelknochen beträgt ~1520m/Sek. (Lunar Achilles+ Handbuch 1999).

Abbildung 8: Messung der Durchlaufzeit bei SOS (Lunar Achilles+ Handbuch 1999)



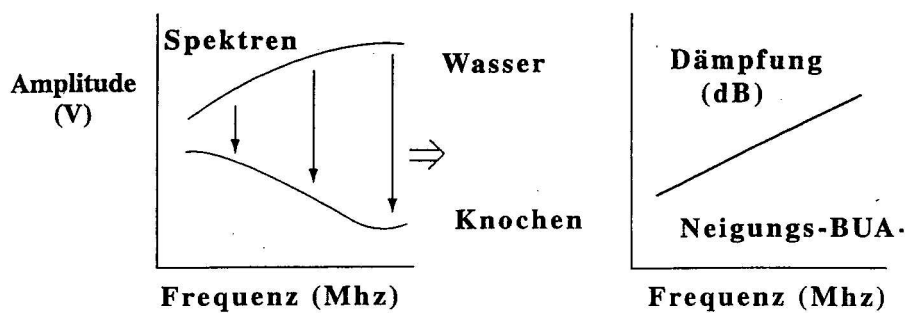
Breitband-Ultraschalldämpfung(BUA):

Bei der BUA wird eine Breitband-Ultraschallpulswelle durch den Knochen gesendet und die Abnahme der Intensität bei verschiedenen Frequenzen gemessen. Wird eine Spannungsspitze in den Transducer gesendet, wird eine Schallwelle mit einem breiten Frequenzspektrum erzeugt. Mit diesem breiten Frequenzspektrum kann die Schalldämpfung bei verschiedenen Frequenzen ermittelt werden. Durch Subtraktion der Werte dieses Spektrums von dem Spektrum das entsteht, wenn eine Schallwelle ein schwach dämpfendes Referenzmedium, wie

zum Beispiel Wasser, durchdringt, wird der Nettodämpfungs Wert für jede Frequenz ermittelt. Anschließend wird eine Regressionslinie durch die auf der Netto-Dämpfungskurve befindlichen Punkte gezogen, um die Dämpfungsneigung zu ermitteln (dB/MHz). Die Neigung der Regressionslinie ist der BUA-Wert.

Das Amplituden/Frequenzspektrum wird bestimmt, indem eine diskrete Fourier-Transformation (DFT) des empfangenen Ultraschallsignals durchgeführt wird. Die BUA wird mit einem Präzisionsfehler von etwa 2 dB/MHz in vivo gemessen. Ein typischer Wert für die BUA im Trabekelknochen beträgt 110 dB/MHz.

Abbildung 9: Zunahme der Dämpfung in Abhängigkeit von der Zeit bei BUA (Lunar Achilles+ Handbuch 1999)



Steifigkeits-Index:

Der Steifigkeits-Index kombiniert BUA und SOS zu einem einzigen klinischen Index, der weniger Präzisionsfehler aufweist als eine einzelne Variable. BUA und SOS reagieren gegensätzlich auf Temperaturen. Die lineare Kombination von BUA und SOS gleicht Messabweichungen aus, wenn sich die Temperaturen von Ferse und Wasser angleichen. So werden mit dieser Methode Präzisionsfehler reduziert und der Messvorgang beschleunigt.

Der Steifigkeitsindex errechnet sich, indem aus den „normalisierten“ Messwerten von BUA und SOS jeweils die niedrigsten zu beobachtenden Werte (50 dB/MHz und 1380 m/Sek.) subtrahiert und die Ergebnisse anschließend skaliert werden. Der Steifigkeits-Index ist die Summe der skalierten und normalisierten BUA- und SOS-Werte. Die Formel des Steifigkeits-Index ist folgende:

$$\text{Steifigkeits-Index} = (0,67 \cdot \text{BUA} + 0,28 \cdot \text{SOS}) - 420$$

T-Score und Z-Score

Sowohl bei der DXA als auch bei der qUS-Methode werden die gemessenen Werte durch den T- beziehungsweise den Z-Score ausgedrückt.

Die Verteilung der Knochendichtewerte entspricht in jedem Lebensalter einer Gausschen Normalverteilung. Die nach unterschiedlichen Methoden durchgeführten Knochendichtemessungen weisen eine erhebliche Variabilität auf, so dass ein direkter Vergleich von Messwerten bzw. das Festlegen von „Normwerten“ erschwert ist. Diesem Umstand wurde dadurch Rechnung getragen, dass die Messwerte relativ als Einheit von Standardabweichungen von Mittelwerten angegeben werden. Hierbei sind der Z-Score und der T-Score zu unterscheiden.

Der Z-Wert bezieht sich auf den Altersabhängigen Mittelwert:

$$Z = \text{BMD} - \text{xBMD}_{\text{altersabh.}} / \text{SD}_{\text{altersabh.}}$$

BMD= aktueller Messwert

$\text{xBMD}_{\text{altersabh.}}$ = Mittelwert in gleicher Altersgruppe

$\text{SD}_{\text{altersabh.}}$ = Standardabweichung in der gleichen Altersgruppe

Der T-Score bezieht sich auf den Mittelwert einer Referenzpopulation junger gesunder Patienten:

$$T = \text{BMD} - \text{xBMD}_{\text{referenz.}} / \text{SD}_{\text{referenz.}}$$

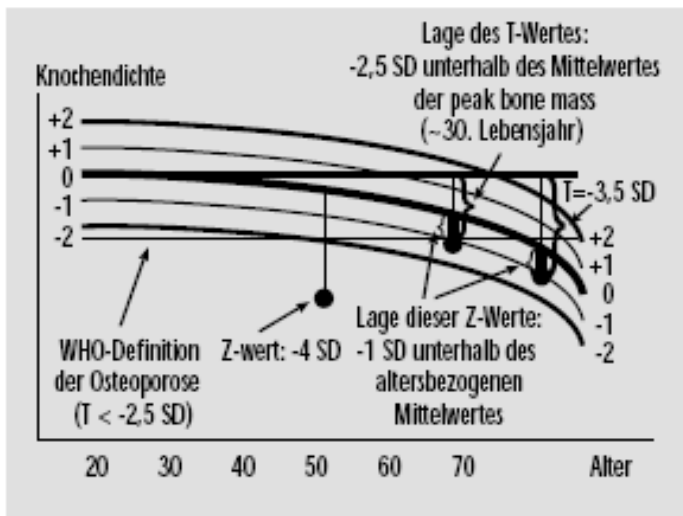
BMD= aktueller Messwert

$\text{xBMD}_{\text{referenz.}}$ = Mittelwert in der Referenzpopulation

$\text{SD}_{\text{referenz.}}$ = Standardabweichung in der Referenzpopulation

(Lühmann D. et al. 2000)

Abbildung 10: Messwertinterpretation von Osteodensitometriebefunden (T- oder Z-Werte) SD= Standardabweichung (Wüster C. et al. 1998)



Durch die WHO wurde die Grenze zur Definition der Osteoporose bei einem T-Score Wert von $-2.5SD$ oder tiefer festgesetzt (siehe auch zur Definition Kapitel 2.1 Definition und Einteilung der Osteoporose). Dies basiert auf einer engen Assoziation von Prävalenz an dieser T-Score Grenze von $-2.5SD$ und einem Lebenszeit Frakturrisiko an Hüfte, Wirbelkörper, Unterarm, Humerus und Becken (Siris et al. 2001, Miller et al. 2002).

Abbildung 11: Frakturnraten im Bezug auf T-Score Werte nach ethnischen Gruppen aus dem National Osteoporosis Risk Assessment (NORA) (Barrett-Conner et al. 2002)

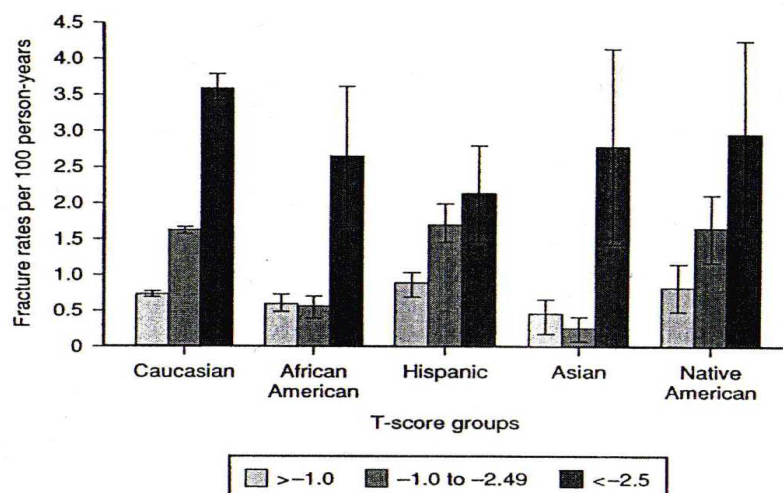
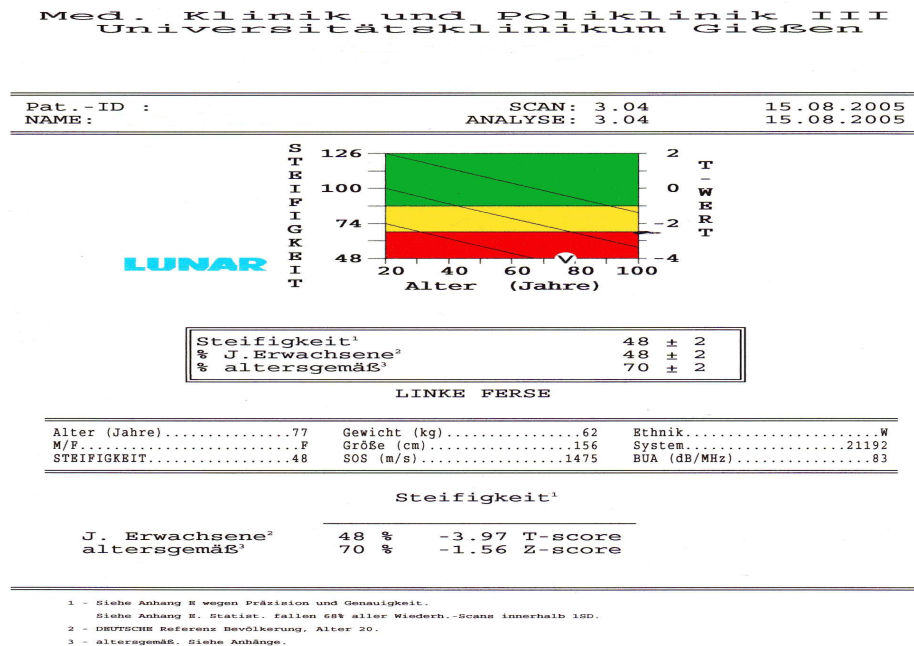


Abbildung 12: qUS- Messergebnis Beispiel bei Patientin mit postmenopausaler Osteoporose (eigene Messung)



3.3 Röntgendiagnostik der Wirbelsäule

Die konventionelle Röntgendiagnostik wurde an der Brustwirbelsäule und an der Lendenwirbelsäule in zwei Ebenen, sowohl in anterioren-posterioren als auch im seitlichen Strahlengang durchgeführt.

Zur Verwendung kam ein konventionelles Röntgengerät der Firma Phillips mit der Bezeichnung „Medio 65 CP-H“. Standort des Röntgengerätes ist die Medizinische Klinik III der Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH – Standort Gießen (Direktor: Prof. Dr. R.G. Bretzel). Die Verwendung und Durchführung der Aufnahmen erfolgt durch eine/ einen Medizinisch-technische/n Assistenten/-tin des Radiologischen Zentralinstituts der Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH – Standort Gießen (Direktor: Prof. Dr. W.S. Rau). Die erfolgten Röntgenaufnahmen wurden durch einen Arzt des Zentralinstituts für Radiologie gesichtet und befundet.

3.4 Erfassung des Body-Mass-Index

Bei allen in die Studie mit eingehenden Patienten wurde der Body-Mass-Index, nach Messung des Körpergewichts auf einer geeichten Körperwaage in Kilogramm, sowie die Messung der Körpergröße in Meter bestimmt und ausgewertet.

3.5 Statistische Auswertung

Bei der vorgelegten Studie handelt es sich um eine explorative Studie. Die Datenerfassung erfolgte tabellarisch mittels Microsoft®EXCEL2000. Die statistische Auswertung des Datenmaterials erfolgte mit dem Statistikprogramm SPSS®Version 17.

Zielparameter sind die Knochendichtemessungen der DXA Neck, DXA L2-L4 und der qUS Messmethode als T-Score roh und in Kategorien, sowie die BMI Werte und die im konventionellen Röntgen erhobenen Frakturen im BWS-Bereich. Die graphische Darstellung erfolgte mittels Säulendiagrammen beziehungsweise Stapeldiagrammen.

Die Zusammenhänge von DXA-Messverfahren (DXA L2-L4 und DXA Neck) und der qUS Messmethode untereinander wurden mittels des Pearsonschen Korrelationskoeffizienten analysiert und mit Hilfe von Punktwolken (Scatterplots) grafisch dargestellt.

Im Rahmen einer receiver operating characteristic (ROC)-Analyse wurde sowohl die DXA L2-L4 und DXA Neck, als auch die qUS-Messmethode auf ihre Sensitivität bzw. Spezifität überprüft. Dabei wird die Sensitivität und Spezifität grafisch durch die ROC-Kurve (receiver operating characteristics curve) dargestellt. In einem Koordinatensystem, auf dessen y-Achse die Sensitivität und auf dessen x-Achse der Anteil der falsch positiven (1-Spezifität) abgetragen werden, werden die Punkte (falsch positiv / Sensitivität) bestimmt und für einen festen Cut-off-Punkt eingetragen (Bödeker et al. 2004).

Die berechnete Fläche, die im Ergebnisteil angegeben wird, entspricht der Wahrscheinlichkeit, dass der Klassifikator einer zufällig gewählten positiven Instanz einen höheren Wert zuordnet als einer zufällig gewählten negativen Instanz.

Die statistische Analyse erfolgte in Zusammenarbeit mit dem Institut für Medizinische Informatik der Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Standort Gießen unter Mitarbeit von Herrn Pabst und Frau Mann.

4. Ergebnisse

4.1 Daten des Patientenkollektives

Das Patientenkollektiv der vorliegenden Arbeit besteht aus 220 Patienten, welche einem Querschnitt der Patienten aus der Osteoporosesprechstunde der Medizinischen Klinik und Poliklinik III der Universitätsklinikum Gießen-Marburg GmbH, Standort Gießen, entsprechen. Das Untersuchungskollektiv setzt sich dabei aus 185 weiblichen und 35 männlichen Probanden zusammen.

Im erfassten Patientenkollektiv wurde nicht zwischen postmenopausalen Frauen oder Patienten mit sekundärer Osteoporose unterschieden.

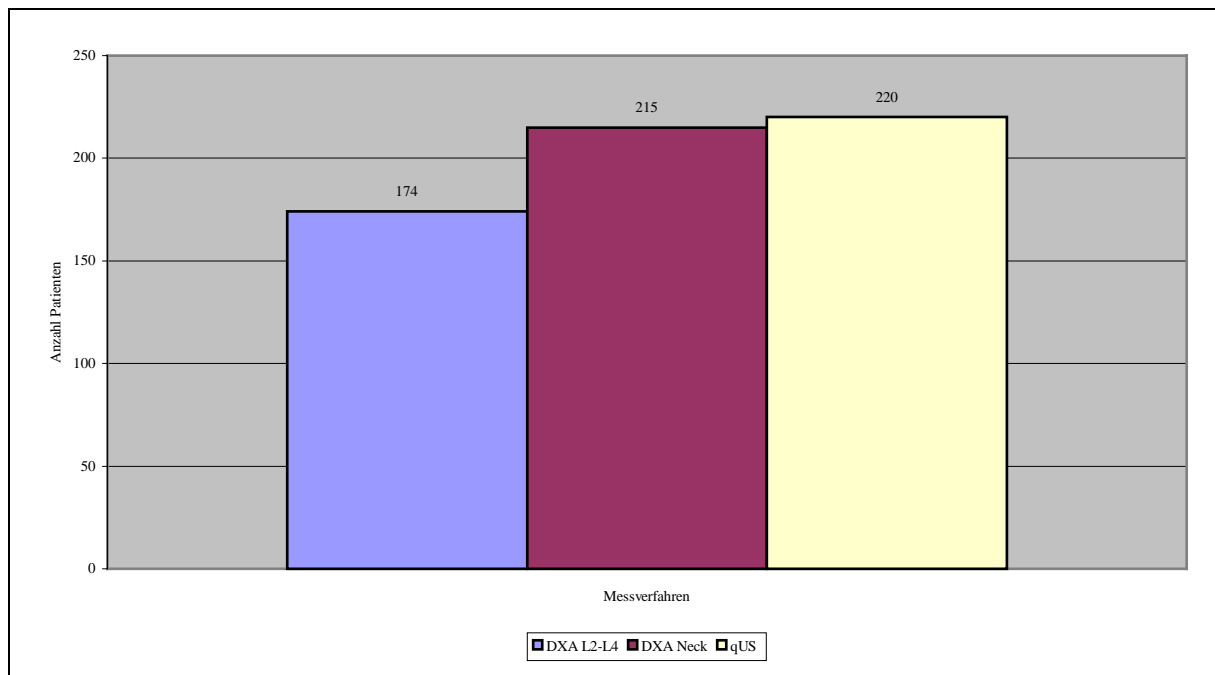
Das Alter der ausgewerteten 220 Patienten betrug im Mittelwert 63,22 Jahre, die Größe war im Mittelwerte 1,63 Meter, die Probanden wogen im Durchschnitt 70,4 Kilogramm und der BMI ergab im Mittelwert 26,48 kg/m². Die Minimal- und Maximalwerte, sowie die Standardabweichungen können nachfolgender Tabelle 3 entnommen werden.

Tab. 3: Patientenkollektiv in der Übersicht

| | N | Minimum | Maximum | Mittelwert | Standardabweichung |
|----------------------------------|----------|----------------|----------------|-------------------|---------------------------|
| Alter (in Jahren) | 220 | 25 | 88 | 63,22 | 12,2306484 |
| Gewicht (in kg) | 220 | 44 | 117 | 70,4 | 13,5962562 |
| Größe (in m) | 220 | 1,46 | 1,97 | 1,63 | 0,08811197 |
| BMI (in kg/m²) | 220 | 17,01 | 40,90 | 26,48 | 4,45177196 |

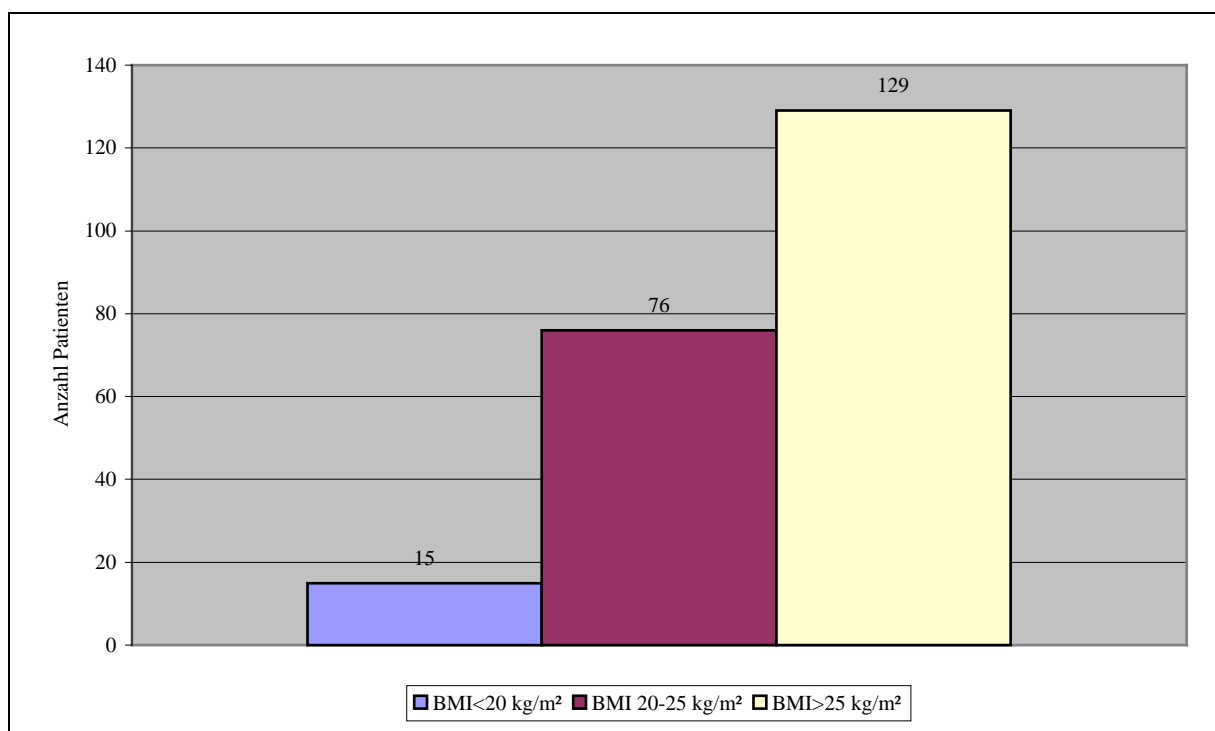
In die statistische Auswertung ging je nach Knochendichtemessverfahren von den eingeschlossenen 220 Patienten folgende Patientenzahl in die Auswertung ein:

Abb.13: Anzahl der gemessenen Patienten nach Messverfahren



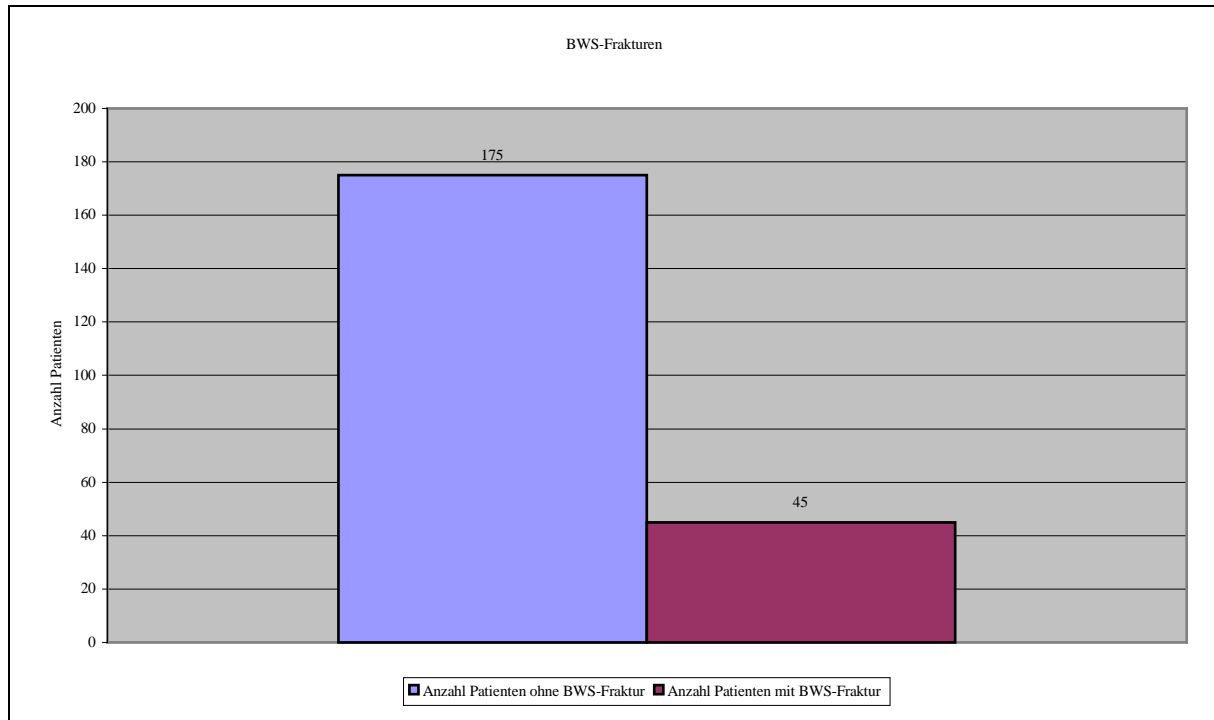
Für das Patientenkollektiv der 220 Patienten zeigten sich folgende BMI Werte:

Abb.14: BMI Anteil im Patientenkollektiv



Im konventionelle Röntgen der Wirbelsäule wurde die nachstehende Anzahl an BWS-Frakturen ermittelt:

Abb.15: Anzahl Patienten mit und ohne BWS-Fraktur im konventionellen Röntgen



4.2 Auswertung der radiologischen Werte der Knochendichtemessungen und des konventionellen Röntgen

In die statistische Auswertung der Daten wurden 220 Patienten eingeschlossen. Bei Artefakten oder Sinterungsfrakturen im LWS-Bereich gingen die Ergebnisse der DXA-Messung der Lendenwirbelsäule nicht in die statistische Auswertung ein.

Bei den Knochendichtemessungen wurden je nach Methode 183 Patienten bei der DXA Neck, 143 Patienten bei der qUS und 134 Patienten bei der DXA L2-L4 T-Score Werte $>-2,5$ gemessen und die Patienten als nicht osteoporotisch eingestuft.

Abb.16: Anzahl der Patienten mit nicht osteoporotischen Knochendichtewerten (T-Score > -2,5) nach Messmethode

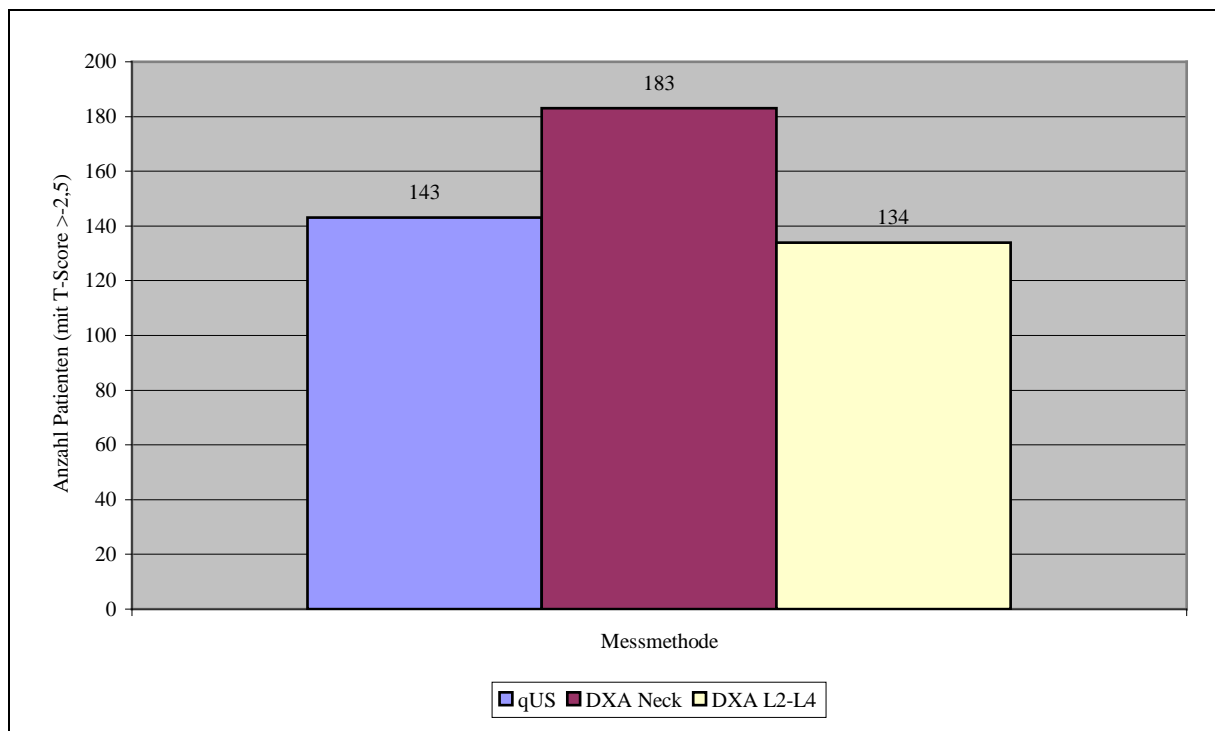
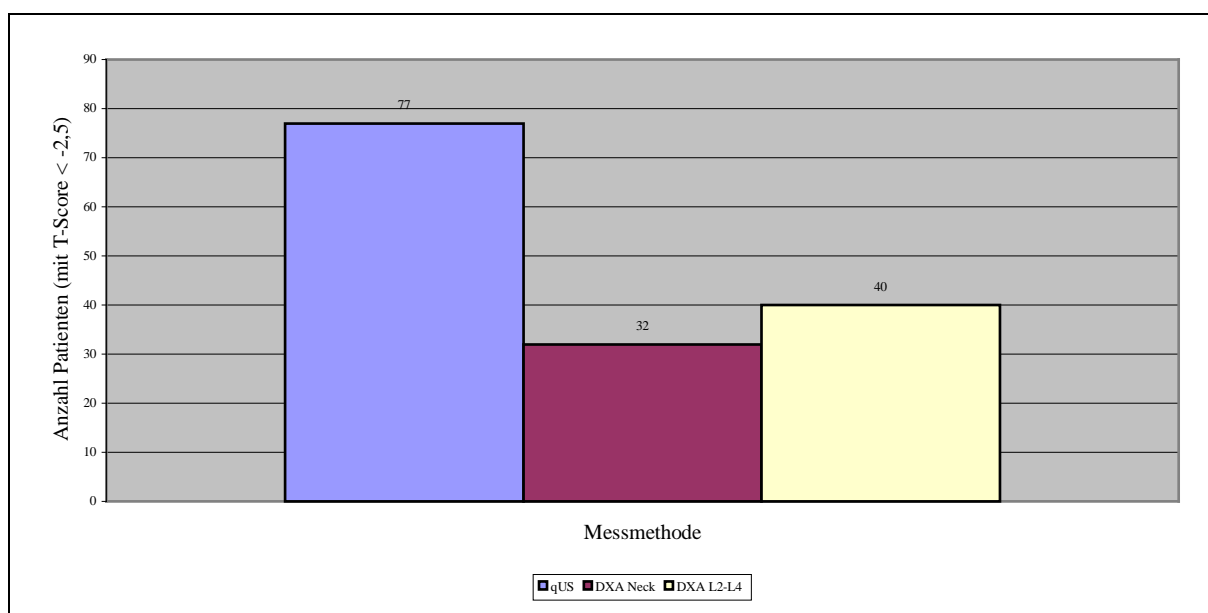
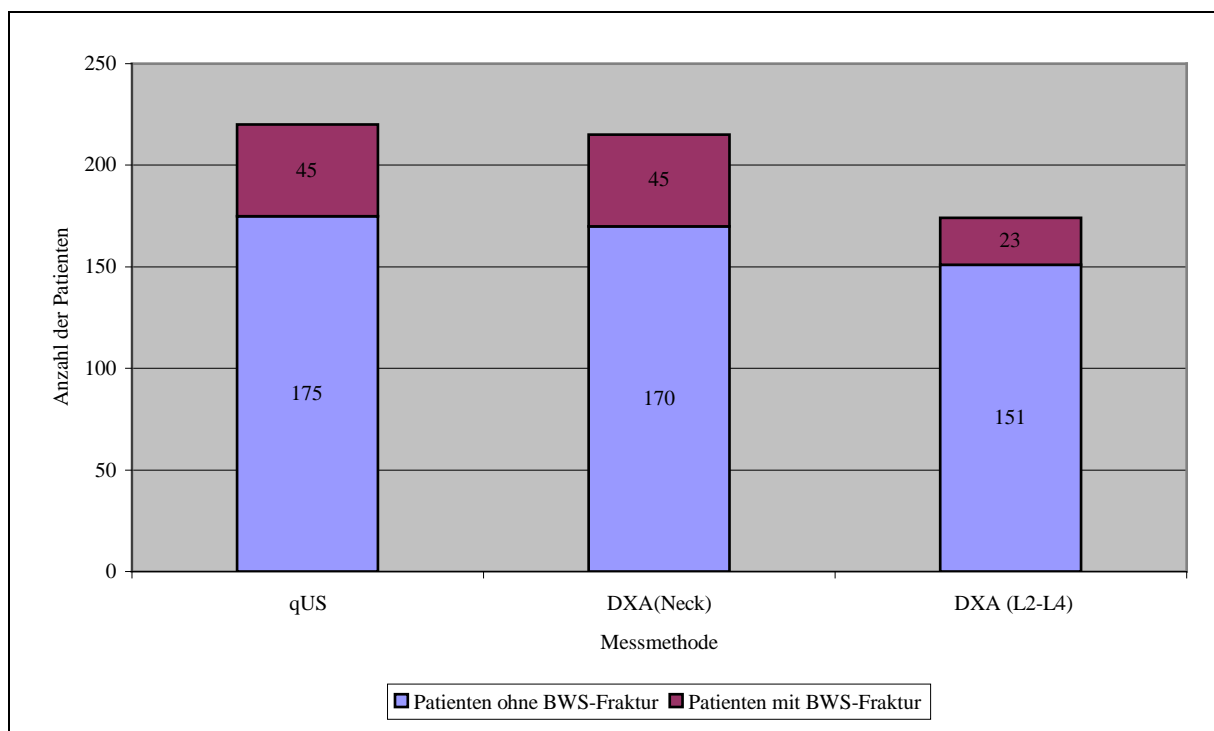


Abb.17: Anzahl der Patienten mit osteoporotischen Knochendichtewerten (T-Score < -2,5) nach Messmethode



Je nach Knochendichtemessverfahren gingen unterschiedliche Anzahlen an Patienten mit BWS-Fraktur in die Auswertung ein. Bei der qUS-Methode waren bei 45 der 220 erfassten Patienten eine BWS-Fraktur radiologisch nachweisbar. Bei der DXA-Neck Untersuchung waren bei 45 der 215 eingehenden Patienten BWS-Frakturen nachweisbar. Bei der DXA L2-L4 Messung lagen bei 23 von 174 Patienten Frakturen im BWS bereich vor. Siehe Abbildung 18:

Abb.18: Anzahl der Patienten mit und ohne BWS-Fraktur nach Messmethode



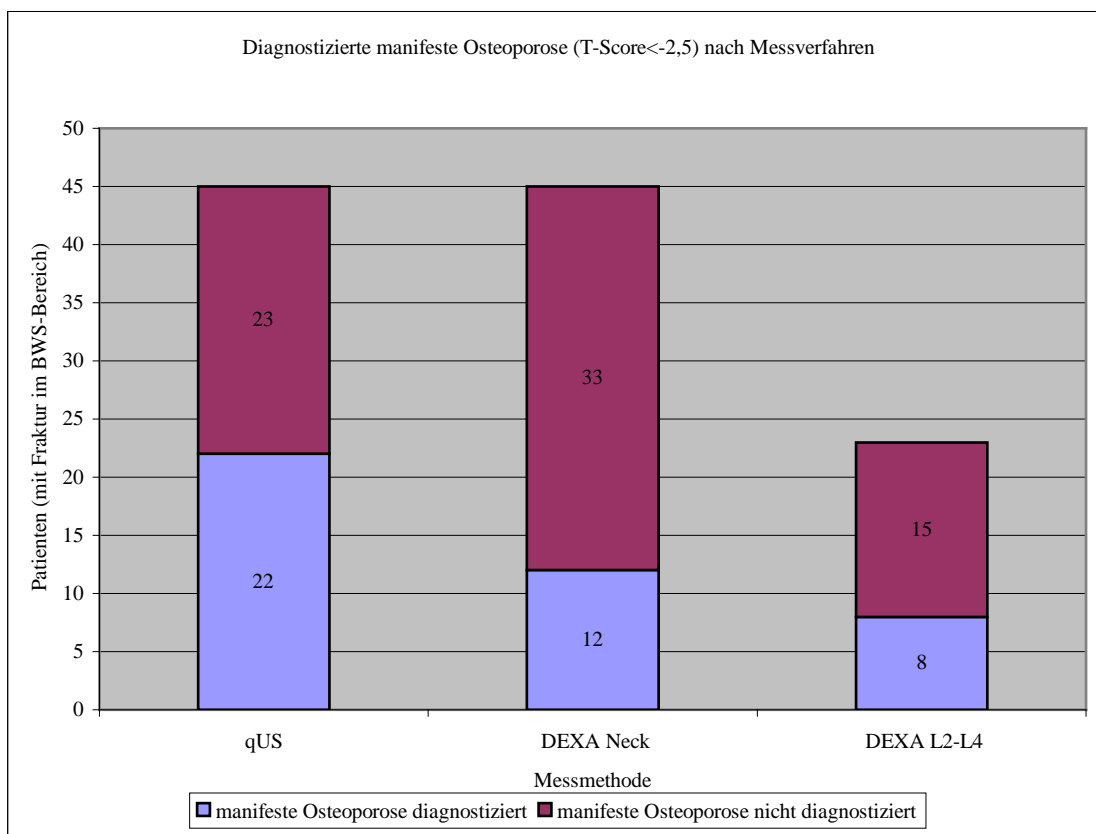
Die Knochendichtemessverfahren kamen im Bezug auf die Patienten mit röntgenologisch erfassten BWS-Frakturen und den erhobenen T-Score Werten zur Überprüfung.

Bei der qUS-Knochendichtemessung am Os Calcaneus wurden bei 45 der 220 Patienten, wie grafisch dargestellt, Frakturen im BWS-Bereich ermittelt. Hierbei wurde durch die qUS-Methode bei 48,88% der Patienten mit BWS-Fraktur eine manifeste Osteoporose diagnostiziert ($T\text{-Score} < -2,5$).

Bei der DXA-Neck Untersuchung lagen bei 45 Patienten von 215 Untersuchten die in die Auswertung ein gingen Frakturen im BWS-Bereich vor. Dabei wurde bei 26,66% der BWS-Fraktur Patienten eine manifeste Osteoporose ($T\text{-Score} < -2,5$) festgestellt.

Bei der DEXA L2-L4 Messung lag bei 23 von 174 Patienten, welche in die Auswertung ein gingen, eine Fraktur im BWS- Bereich vor. Hierbei wurden bei 34,78% der Untersuchten Patienten mit BWS-Fraktur eine manifeste Osteoporose (T-Score < -2,5) messtechnisch erfasst.

Abb.19: Diagnostizierte manifeste Osteoporose (T-Score<-2,5) nach Messverfahren unter Berücksichtigung von Frakturen im BWS-Bereich



4.3 Auswertung der radiologischen Werte der Knochendichtemessungen und des konventionellen Röntgen unter Berücksichtigung des BMI

Im Rahmen der Datenauswertung wurden die erhobenen Knochendichtewerte als T-Score und die radiologisch erfassten BWS-Frakturen unter besonderer Berücksichtigung der gesammelten BMI-Werte der Studienpatienten ausgewertet.

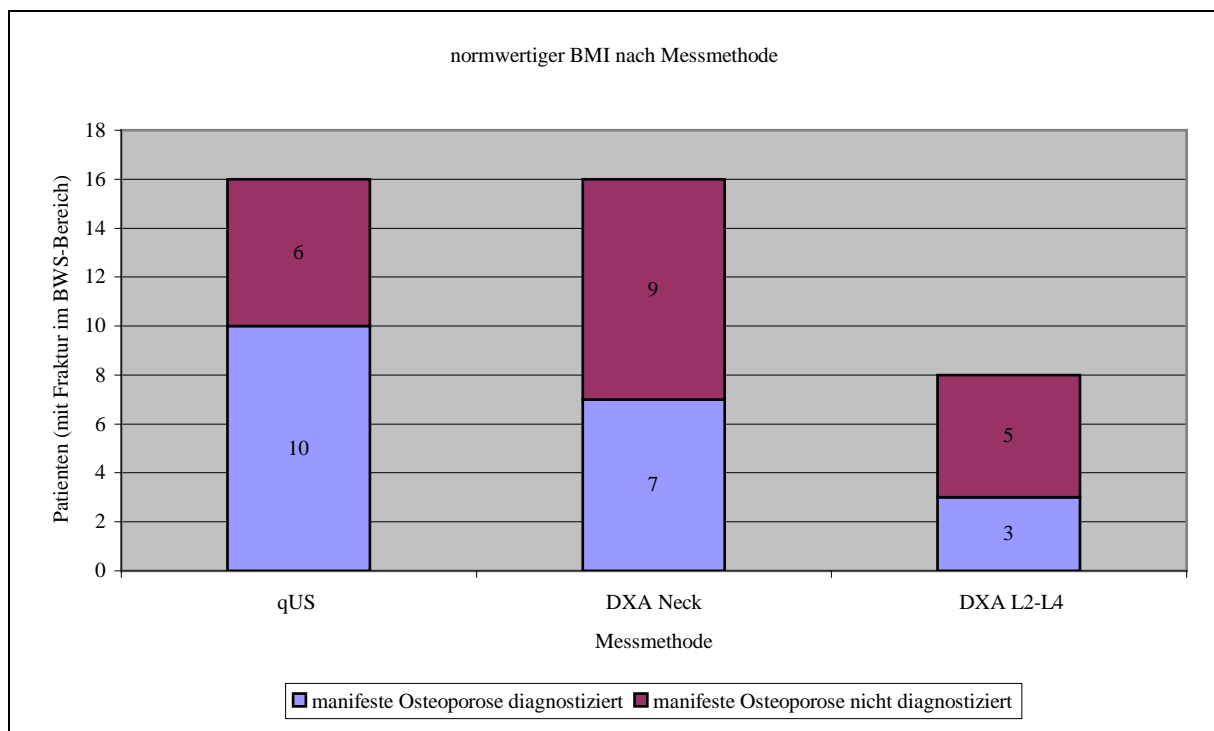
4.3.1 Auswertung nach BMI-Werten 20-25 kg/m²

Mit der qUS-Methode wurden 16 Patienten mit Frakturen im BWS-Bereich und normalem BMI gemessen. Es wurde bei 62,5% der Patienten eine manifeste Osteoporose ermittelt (T-Score < -2,5).

Mit der DXA-Neck Methode wurden ebenso 16 Patienten mit Frakturen im BWS-Bereich und normwertigem BMI ermittelt. Es wurden bei 43,75% der Patienten eine manifeste Osteoporose gemessen (T-Score < -2,5).

Die DXA L2-L4 Messung umfasste 8 Patienten mit Frakturen im BWS-Bereich und normwertigem BMI. Dabei wurden bei 37,5% der Patienten eine manifeste Osteoporose ermittelt (T-Score < -2,5).

Abb.20: Diagnostizierte manifeste Osteoporose (T-Score<-2,5) nach Messverfahren bei Frakturen im BWS-Bereich unter Berücksichtigung des BMI



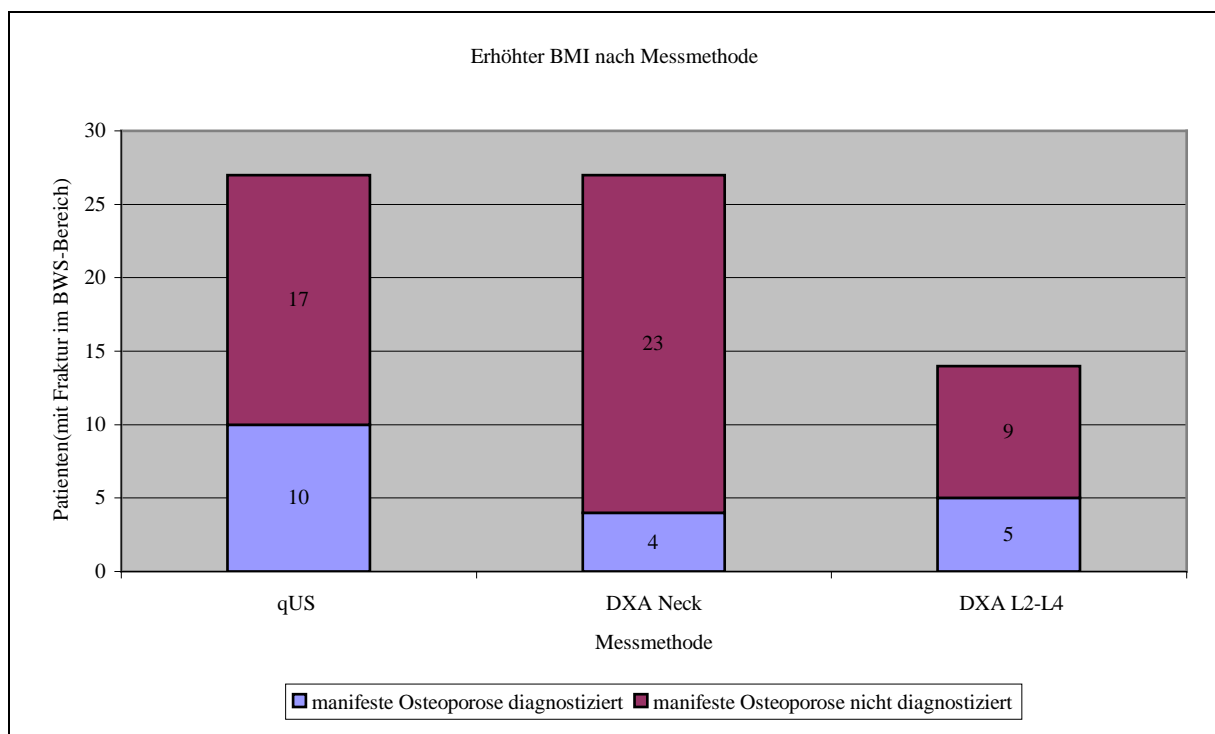
4.3.2 Auswertung nach BMI-Werten > 25 kg/m²

Bei der qUS-Messung lagen bei 27 Patienten mit erhöhtem BMI Frakturen im BWS-Bereich vor. Messtechnisch wurden bei 37,04% der gemessenen Patienten eine manifeste Osteoporose erfasst (T-Score < -2,5).

Bei der DXA Neck Messung wurden ebenfalls 27 Patienten mit erhöhtem BMI und Frakturen im BWS-Bereich erfasst. Dabei wurden bei 14,81% der gemessenen Patienten eine manifeste Osteoporose erfasst (T-Score < -2,5).

Die DXA L2-L4 Messung erfasste 14 Patienten mit erhöhtem BMI und Frakturen im BWS-Bereich. Bei 35,71% der gemessenen Patienten wurde eine manifeste Osteoporose (T-Score < -2,5) messtechnisch erfasst.

Abb.21: Diagnostizierte manifeste Osteoporose (T-Score<-2,5) nach Messverfahren bei Frakturen im BWS-Bereich unter Berücksichtigung des BMI



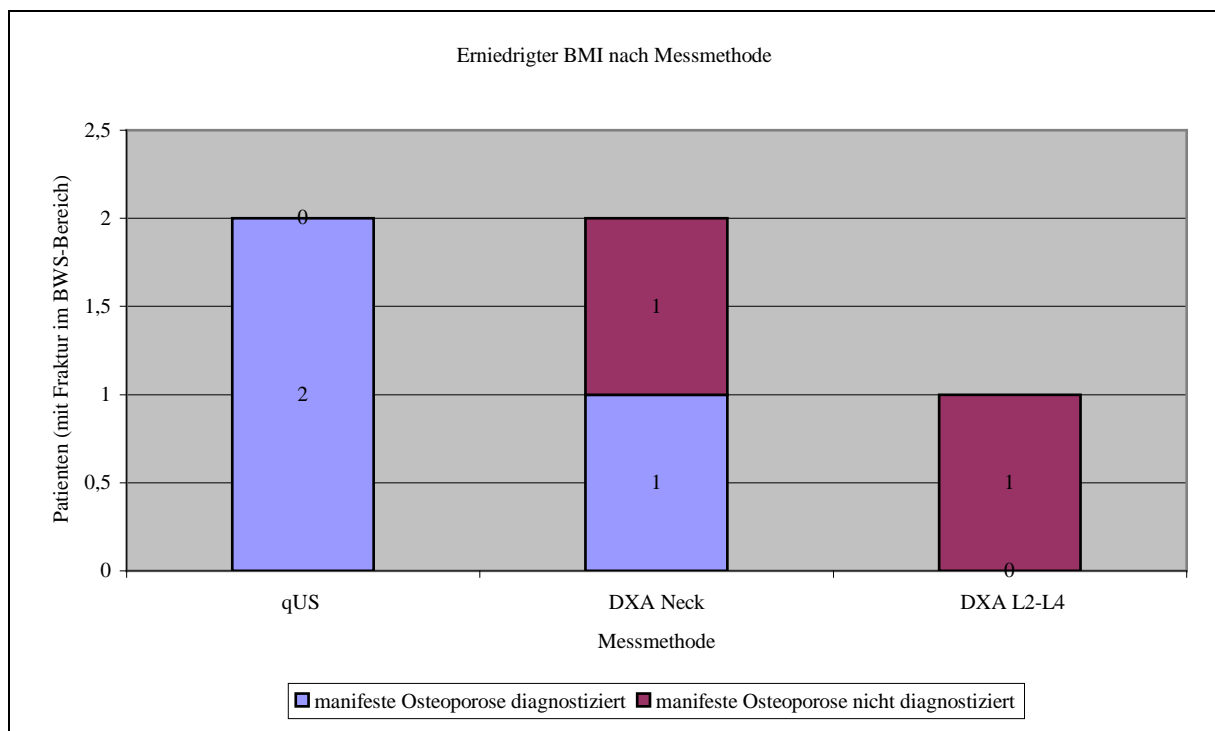
4.3.3 Auswertung nach BMI-Werten < 20 kg/m²

Die qUS-Messung schloss 2 Patienten mit erniedrigtem BMI und Frakturen im BWS-Bereich in die Auswertung ein. Es wurden dabei bei 100% eine manifeste Osteoporose erfasst (T-Score < -2,5).

Die DXA-Neck Messung umfasste ebenso 2 Patienten mit erniedrigtem BMI und Frakturen im BWS-Bereich. Dabei wurde bei 50% eine manifeste Osteoporose gemessen (T-Score < -2,5).

Die DXA L2-L4 Messung umfasste 1 Patienten mit erniedrigtem BMI und Fraktur im BWS-Bereich. Es wurde zu 0% eine manifeste Osteoporose gemessen (T-Score < -2,5).

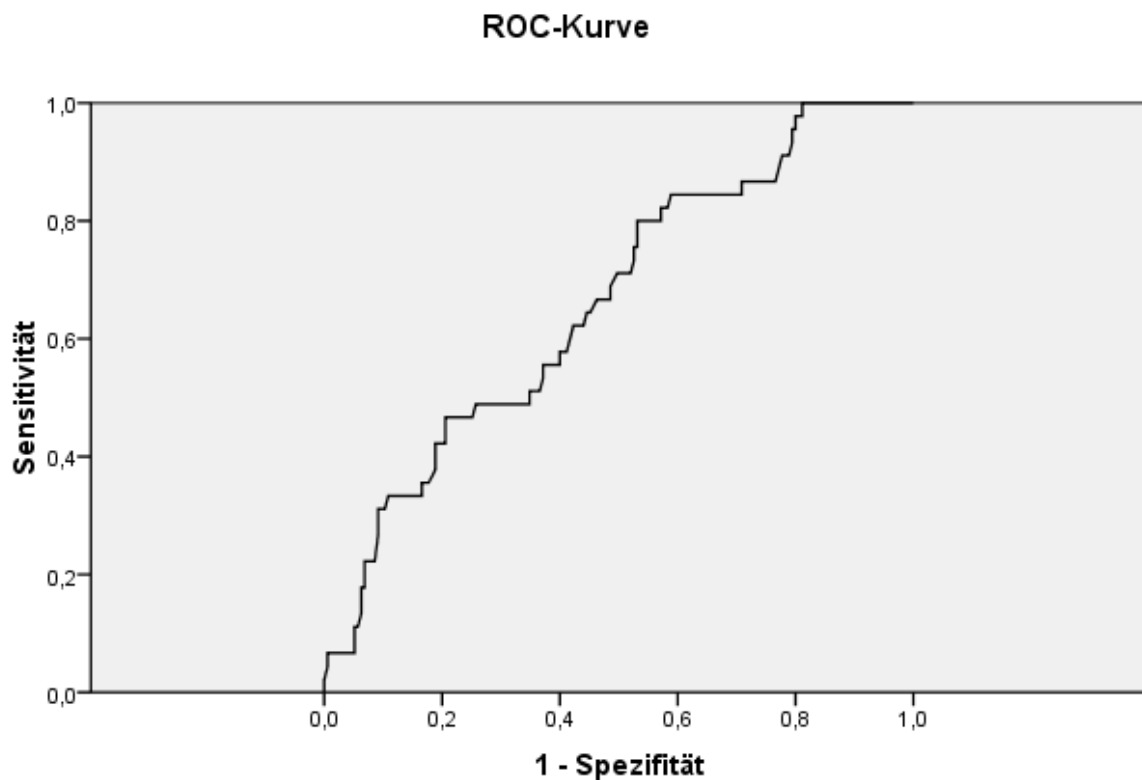
Abb.22: Diagnostizierte manifeste Osteoporose (T-Score<-2,5) nach Messverfahren bei Frakturen im BWS-Bereich unter Berücksichtigung des BMI



4.4 ROC-Analyse der Knochendichtemessverfahren

Die Knochendichtemessmethoden wurden einer ROC-Analyse (receiver operating characteristic) unterzogen. Im Rahmen der ROC-Analyse zeigten beide Messverfahren, also DXA und qUS, bezüglich der Sensitivität und Spezifität ähnliche Ergebnisse. Die Analysen zeigen bei allen 3 durchgeführten Messverfahren eine eher geringe Sensitivität. Wobei sich die DXA Messung am Femur der DXA im LWS-Bereich und dem qUS Verfahren leicht überlegen war.

Abb. 23: ROC-Kurve bei qUS-Messverfahren



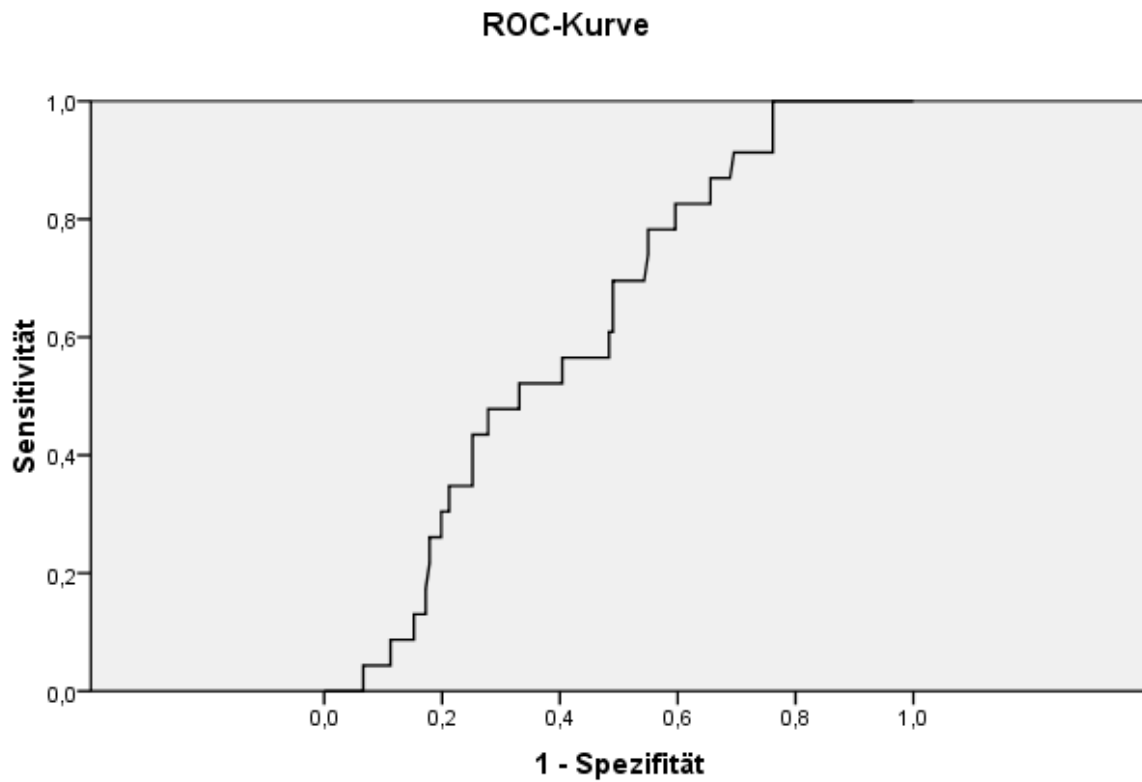
Diagonale Segmente ergeben sich aus Bindungen.

Fläche unter der Kurve

Variable(n) für Testergebnis:qUS

| Fläche |
|--------|
| ,662 |

Abb.24: ROC-Kurve bei DXA L2-L4



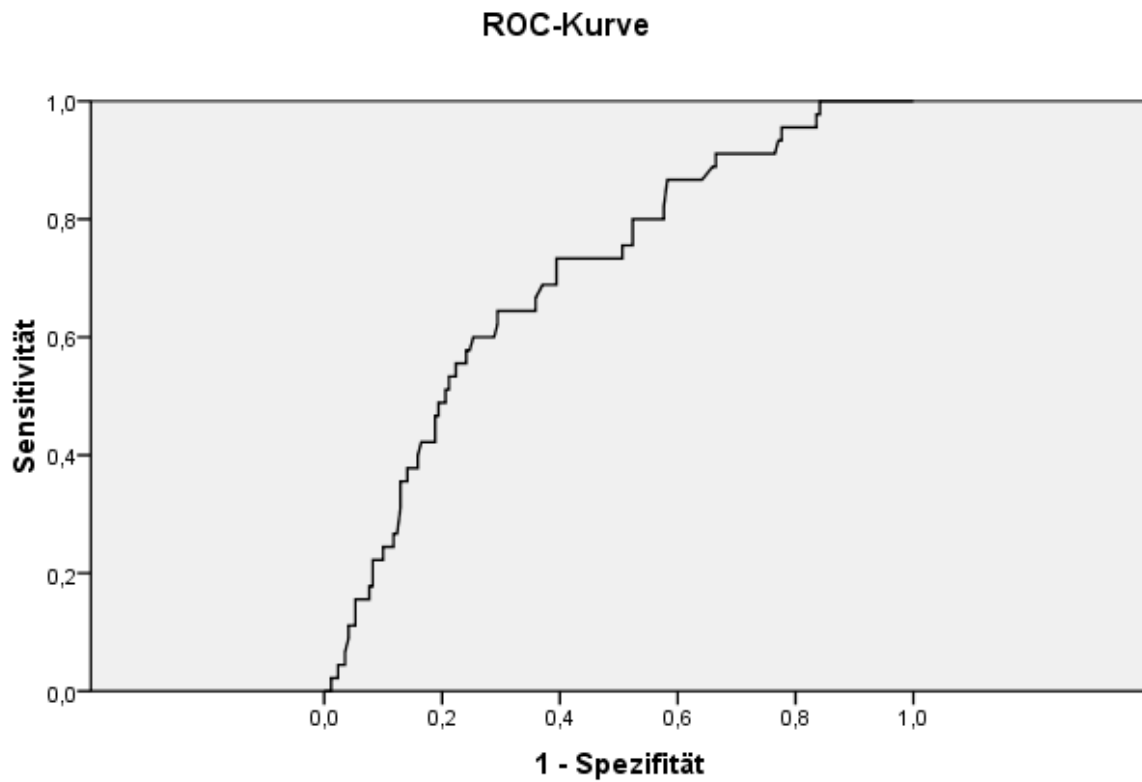
Diagonale Segmente ergeben sich aus Bindungen.

Fläche unter der Kurve

Variable(n) für Testergebnis:DXA L2-L4

| Fläche |
|--------|
| ,617 |

Abb. 25: ROC-Kurve bei DXA-Neck



Diagonale Segmente ergeben sich aus Bindungen.

Fläche unter der Kurve

Variable(n) für Testergebnis: DXA Neck

| Fläche |
|--------|
| ,704 |

4.5 Korrelationen

4.5.1 Korrelation zwischen Knochendichtemessverfahren

Der Zusammenhang zwischen den gemessenen T-Score Werten der DXA-Messmethoden (DXA Neck und DXA L2-L4) und der qUS-Methode wurde mit Hilfe der Korrelation nach Pearson beurteilt.

Tab. 4: Korrelationen der Knochendichtemessverfahren

| | | qUS | DXA L2-L4 | DXA Neck |
|-----------|--------------------------|------|-----------|----------|
| qUS | Korrelation nach Pearson | 1 | ,587 | ,675 |
| | Signifikanz (2-seitig) | . | ,000 | ,000 |
| | N | 220 | 174 | 215 |
| DXA L2-L4 | Korrelation nach Pearson | ,587 | 1 | ,703 |
| | Signifikanz (2-seitig) | ,000 | . | ,000 |
| | N | 174 | 174 | 169 |
| DXA Neck | Korrelation nach Pearson | ,675 | ,703 | 1 |
| | Signifikanz (2-seitig) | ,000 | ,000 | . |
| | N | 215 | 169 | 215 |

Abb.26: Korrelation DXA (Neck) und qUS

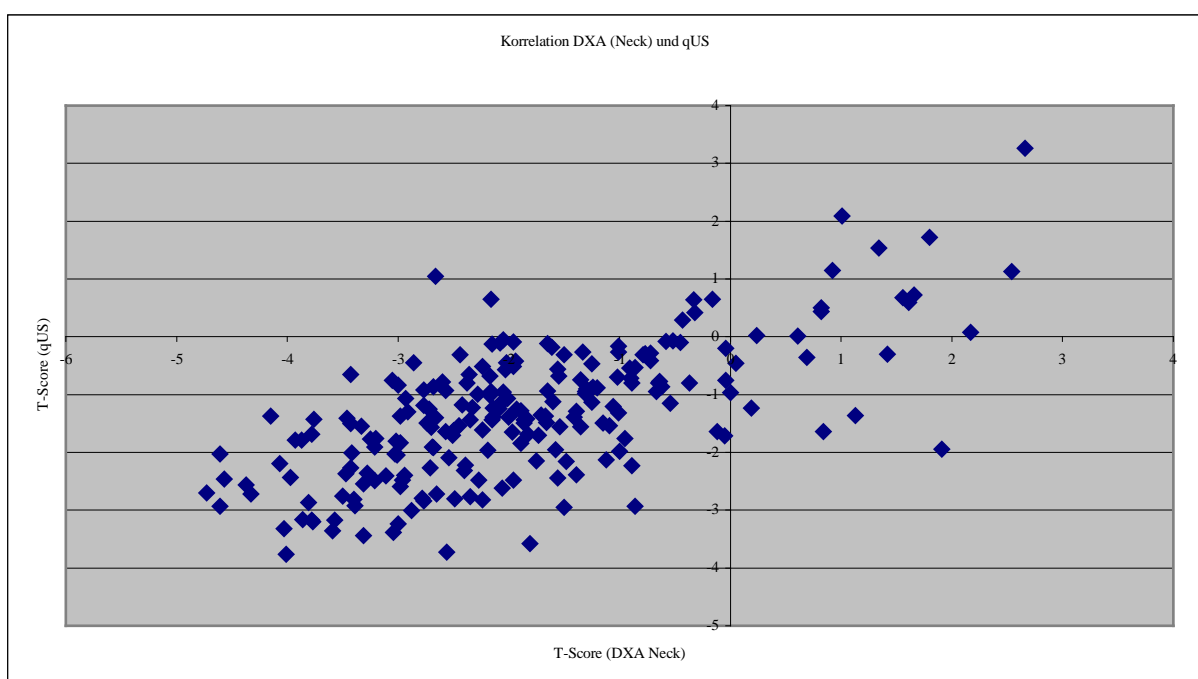


Abb.27: Korrelation DXA (L2-L4) und qUS

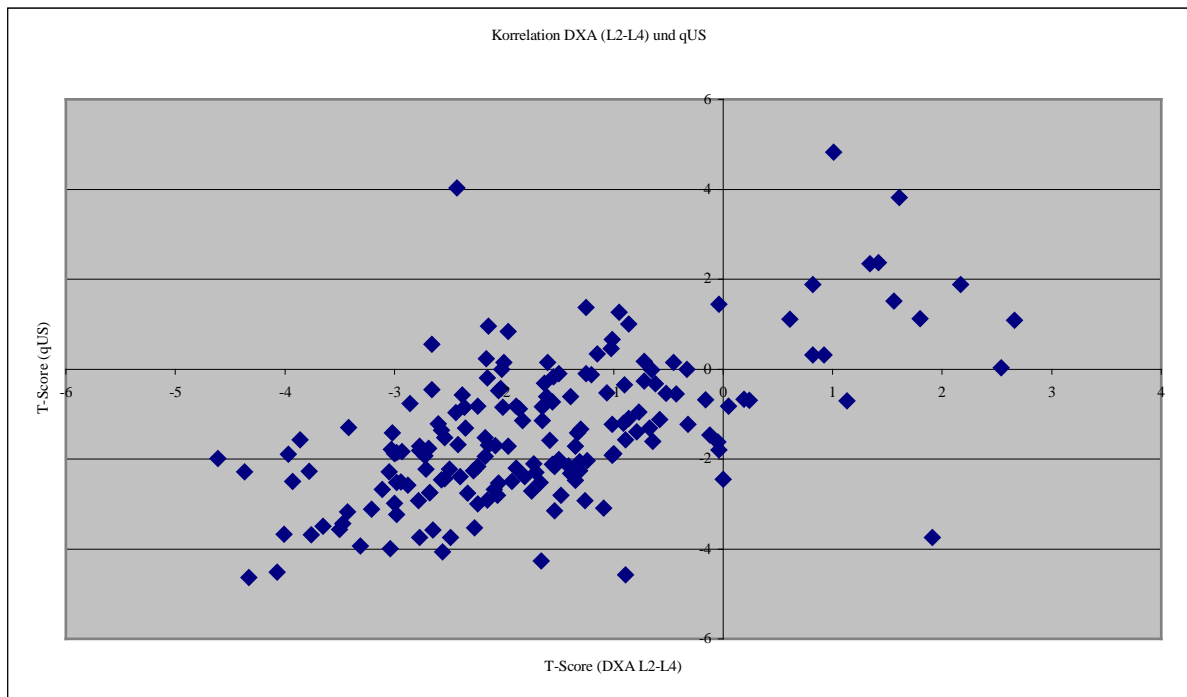
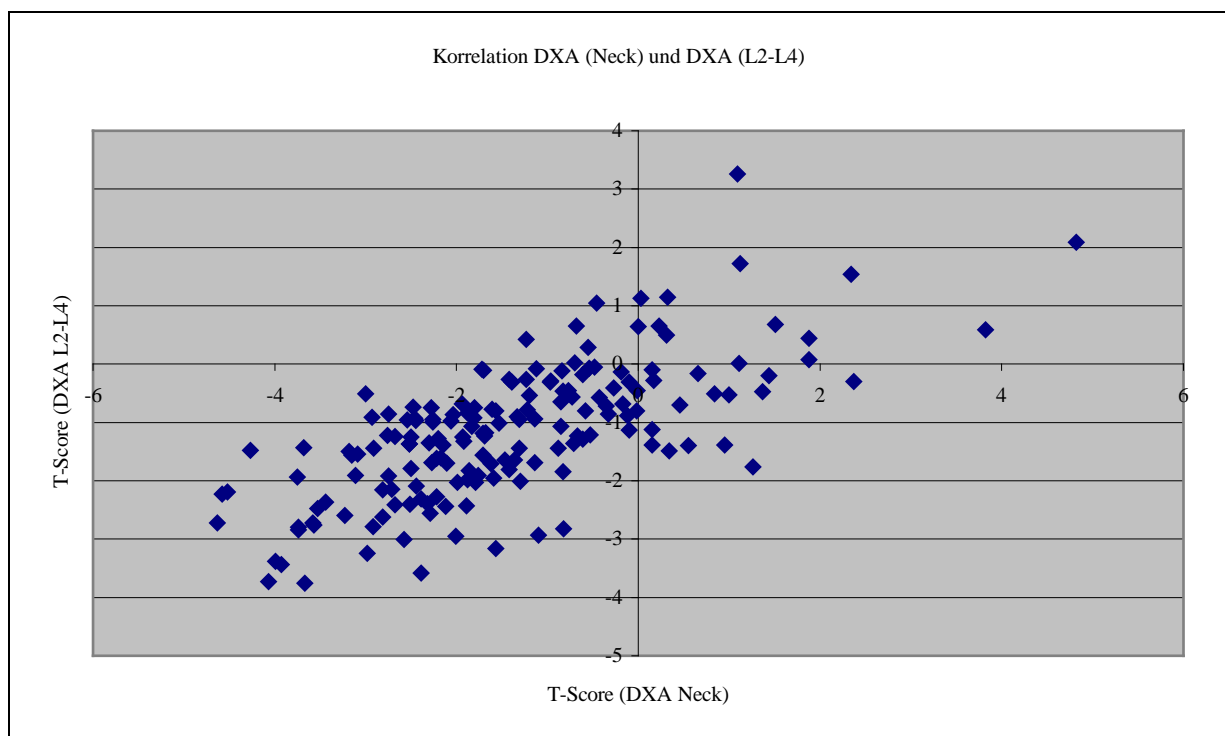


Abb. 28: Korrelation DXA (Neck) und DXA (L2-L4)



4.5.2 Korrelation zwischen BMI und den Knochendichtemessverfahren

Der Zusammenhang zwischen den erhobenen BMI Werten (in kg/m^2) und den gemessenen T-Score Werten der durchgeführten Knochendichtemessmethoden der Studienpatienten wurde mit Hilfe der Korrelation nach Pearson beurteilt.

Tab.: 5 Korrelation des BMI mit den Knochendichtemessverfahren

| | qUS | DXA L2-L4 | DXA Neck | BMI |
|------------------------------|------|-----------|----------|-----|
| BMI Korrelation nach Pearson | ,238 | ,194 | ,349 | 1 |
| Signifikanz (2-seitig) | ,000 | ,010 | ,000 | . |
| N | 220 | 174 | 215 | 220 |

Abb.29: Korrelation BMI und qUS

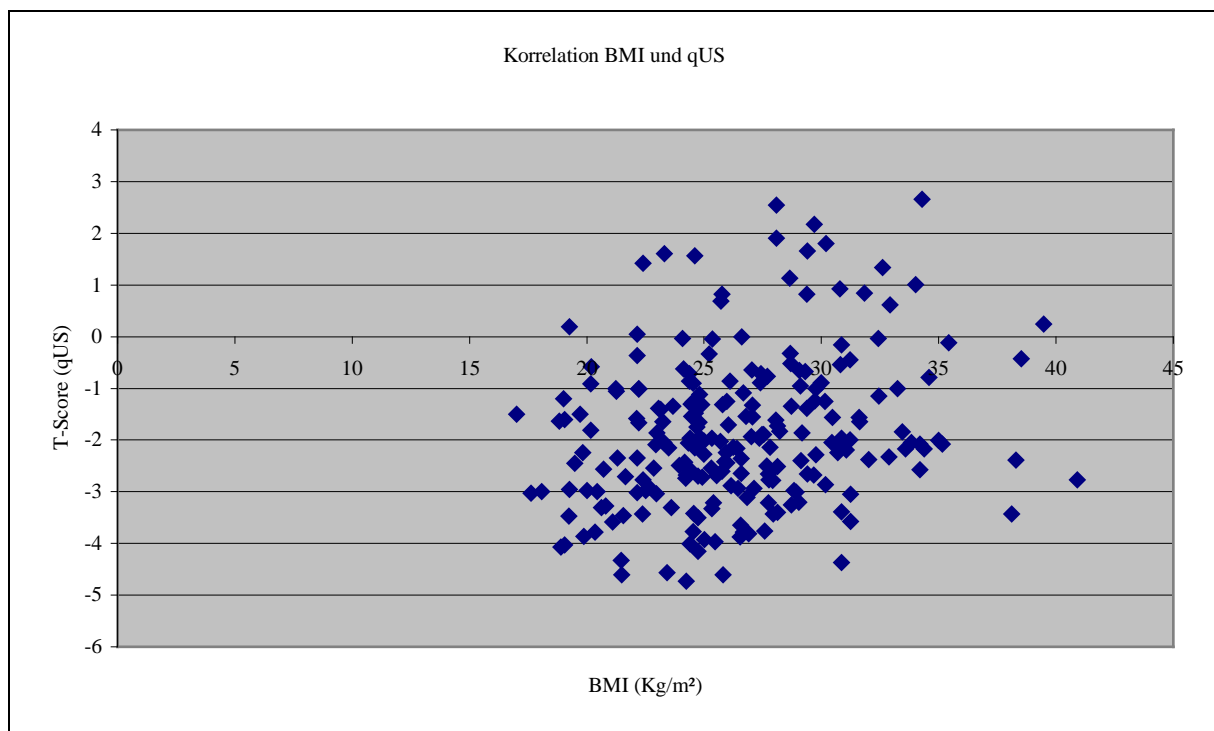


Abb.30: Korrelation BMI und DXA (L2-L4)

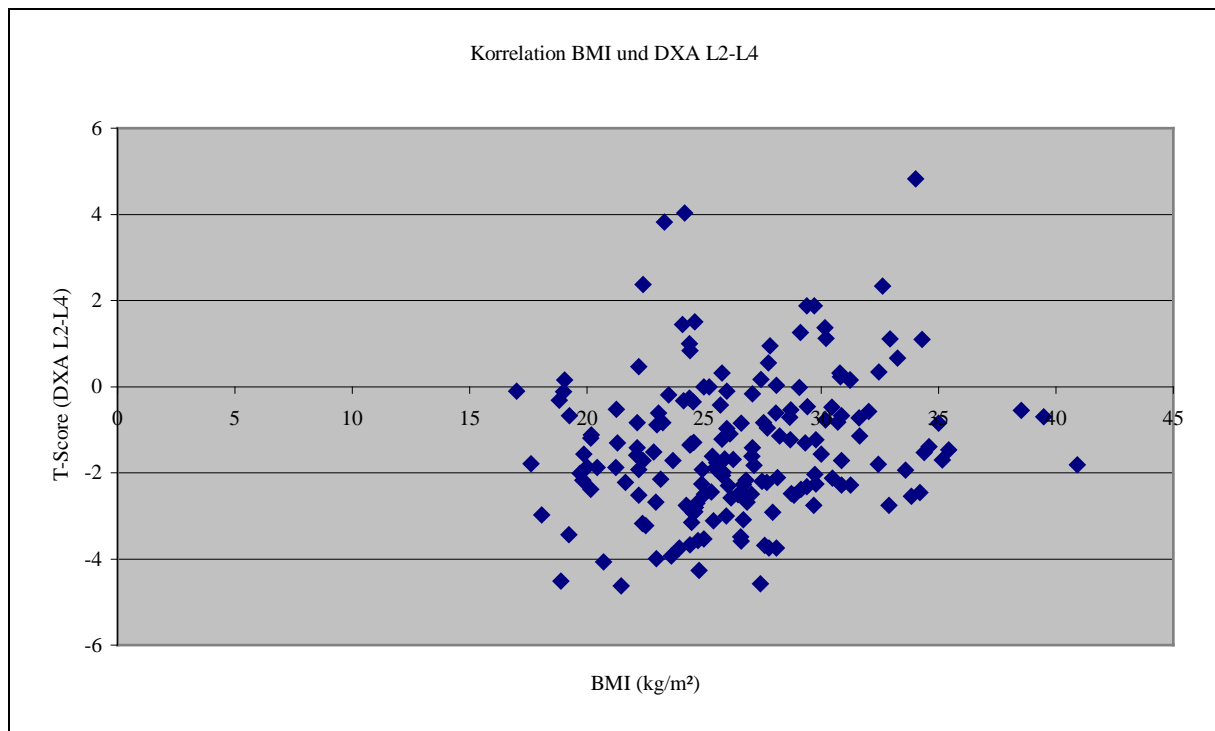
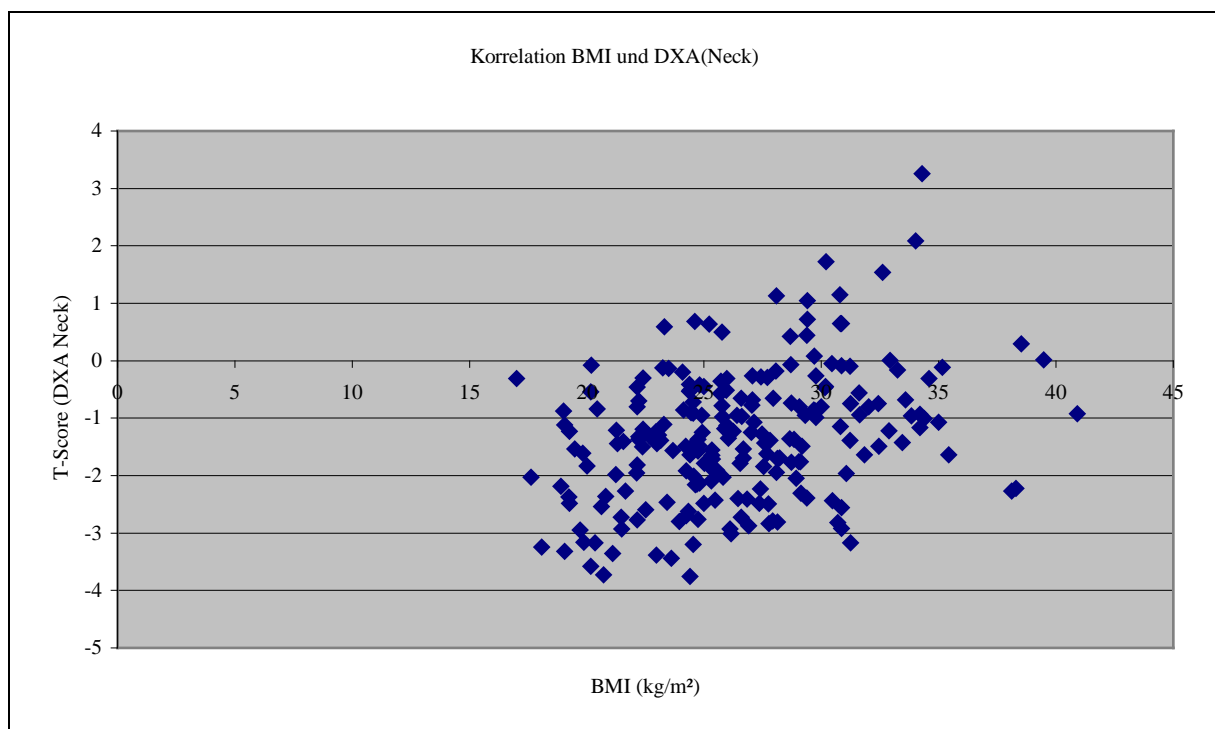


Abb.31: Korrelation BMI und DXA (Neck)



5. Diskussion

In der vorliegenden Dissertationsarbeit wurden die zwei Methoden der Knochendichtemessung DXA und qUS unter besonderer Berücksichtigung des Body-Mass-Index und bestehender Frakturen im Vertebraalbereich verglichen.

Zielparameter waren die Knochendichtewerte, gemessen durch DXA am Oberschenkelhals und an der Lendenwirbelsäule (L2-L4), sowie durch die qUS, als T-Score Werte, Frakturen der Patienten im konventionellen Röntgen an der Brustwirbelsäule und der Body-Mass-Index der Probanden.

Mittlerweile konnte in umfangreichen Studien aufgezeigt werden, dass bestimmte Ultraschalluntersuchungen am Knochen durch die qUS Methode ebenso gut geeignet sind wie die konventionell erhobenen Knochendichte Werten durch die DXA oder qCT Methoden, das Ausmaß der Frakturgefährdung bei Osteoporosepatienten abzuschätzen (unter anderem: Hans D. et al. 1996, Marin et al. 2006, Krieg et al. 2006, Hernandez JL 2004, Thompson et al. 1998, Hadji et al.1998).

Durch die SEMOF-Studie durch Krieg et al. (2006) wurde an 7062 schweizer postmenopausalen Frauen in einer multizentrischen Kohortenstudie drei verschiedene qUS Verfahren (zwei am Os Calcaneus, eine an den Phalangen messend) auf ihren Vorhersagewert vom Hüftfrakturrisiko verglichen. Beide Methoden, welche die Knochendichte an der Ferse erfassen, erreichten eine guten Hüftfrakturvorhersagewert, während dies durch die an den Phalangen messende Methode nicht erreicht wurde. In dieser Studie zeigten die Ergebnisse im Vergleich zu Messungen mit der DXA-Methode an der Hüfte ähnlich gute oder sogar bessere Vorhersagewerte für auftretende Hüftfrakturen. Die qUS- Messgeräte an der Ferse, neben dem Gerät Sahara (Hologic) auch das in der vorliegenden Studie verwendete Gerät Achilles+ (Lunar) wurden dabei als gute Alternative zur DXA Messung bei der Vorhersage des osteoporotischen Frakturrisikos eingestuft.

Von Interesse bei der von uns durchgeführten Studie war unter anderem die Erhebung, inwiefern bei bereits vorhandenen osteoporotischen Frakturen im Vertebraalbereich durch die verschiedenen zur Überprüfung gekommenen Knochendichtemessverfahren eine manifeste Osteoporose (T-Score < -2,5 SD nach WHO Kriterien) gemessen wurde und inwiefern die Ergebnisse der Messmethoden sich vergleichbar zeigten.

Anhand der vorliegenden Verfahren DXA und qUS zeigen die Daten der vorgelegten Studie keine einheitliche Diagnostik. Ein erheblicher Prozentsatz der Patienten wird durch die Knochendichtemessverfahren trotz vorhandener Frakturen im BWS-Bereich als nicht osteoporotisch eingestuft ($T\text{-Score} > -2,5$). Bei vorliegenden Frakturen lieferte die qUS-Messung im Vergleich zur DXA-Messung am Femur als auch im LWS-Bereich etwas zuverlässigere Daten. So wurden bei der Messung der Knochendichte am Os Calcaneus durch die qUS-Methode 48,88% der Patienten mit vorhandener BWS-Fraktur als osteoporotisch eingestuft ($T\text{-Score} < -2,5$), die DXA L2-L4 Untersuchung erfasste bei 34,78% der gemessenen Fraktur Patienten eine manifeste Osteoporose ($T\text{-Score} < -2,5$) und die DXA-Neck Messung stufte lediglich 26,66% der Patienten als manifest osteoporotisch ($T\text{-Score} < -2,5$) ein.

Die vorgelegten Ergebnisse bestätigen teilweise die Studienergebnisse nach Schneider et al. (2004), welcher ebenfalls die DXA Messmethode und die qUS Messung am Os Calcaneus im Bezug auf Vertebrofrakturen zur Überprüfung brachte. Schneider et al. stuft die qUS Messung als gleichwertig zur DXA Messung an Hüfte und Wirbelsäule im Bezug auf die Diskriminationsfähigkeit bei Vorliegen oder nicht Vorliegen von Vertebrofrakturen ein. Als gleichwertig kann nach der Ergebnislage die qUS Methode wie bei Schneider et al. durchaus eingestuft werden, da sogar ein leichter Vorteil der qUS Methode aufgezeigt werden kann. Dies geht auch konform mit den Studienergebnissen nach Pinheiro et al. (2003), welcher die qUS Methode am Os Calcaneus als gleichwertig, bis sogar leicht überlegen gegenüber der DXA Messung bei der Unterscheidung zwischen Patienten mit vorliegenden und nicht vorliegenden osteoporotischen Frakturen einstufte. Insgesamt muss allerdings die Diskriminationsfähigkeit nach den von uns vorgelegten Ergebnissen für alle überprüften Messverfahren eher kritisch betrachtet werden da wie aufgeführt ein erheblicher Teil der Patienten trotz BWS-Fraktur als nicht osteoporotisch eingestuft wird. Dies wird auch durch die Ergebnisse nach Cranney et al. (2007) bestätigt. Die Studie untersuchte den Zusammenhang von Frakturereignissen der durch DXA Messung erfassten BMD der Patienten im Bezug auf die von der WHO definierte Osteoporose ($T\text{-Score} < -2,5$) bei 16 505 postmenopausalen Frauen (siehe auch Kapitel 2.1 Definition und Einteilung der Osteoporose). Dabei zeigte sich, dass die meisten der Probanden mit osteoporotischen Frakturen nicht-osteoporotische Knochendichtewerte mit der DXA Messung aufwiesen.

Nach Kanis et al. (1992) in den 90er Jahren in Großbritannien erhobene Zahlen werden lediglich 12% der Patienten mit bereits vorhandenen vertebralen Frakturen klinisch diagnostiziert. Dies legt die Einschränkung der in unserer Studie untersuchten Knochendichtemessmethoden dar. Laut den Ergebnissen der vorgelegten Studie wird ein erheblicher Prozentsatz der Patienten mit bereits vorhandenen Frakturen im BWS Bereich als nicht osteoporotisch ($T\text{-Score} > -2,5$) eingestuft. Dies würde bedeuten, dass bei einer Verwendung des qUS Verfahrens oder des DXA Verfahrens als Screening Methode ohne Einbeziehung einer konventionellen Röntgendiagnostik ein beträchtlicher Anteil an Patienten mit bereits vorliegenden Frakturen als nicht osteoporotisch eingestuft würden. Diese Patienten würden somit der weiteren (notwendigen) Diagnostik und anti-osteoporotischen Therapie entgehen.

Kritisch ist dabei, dass nach einer aufgetretenen vertebralen Fraktur das Risiko weiterer Frakturen eine erhebliche Dynamik aufweist. So erhöht sich bei bereits einer bestehenden vertebralen Fraktur das Risiko weiterer osteoporotischer Frakturen auf das bis zu fünffache. Bei steigender Zahl prävalenter Frakturen steigert sich das Risiko noch weiter (Black et al. 1999).

Des weiteren besteht nicht nur die Problematik einer nicht einheitlichen Erfassung von Patienten mit bereits bestehender manifester Osteoporose durch die Knochendichtemessverfahren. Vielmehr besteht bei den Knochendichtemessmethoden die Problematik der Abschätzung eines zukünftigen Frakturrisikos.

Bereits durch Marshall et al. (1996) wurde die alleinige Knochendichtemessung als Screening Methode zur Identifizierung von gefährdeten Osteoporosepatienten als ungenügend eingestuft. Nach Marshall et al. ist der prädiktive Wert der Osteodensitometrie hinsichtlich des zukünftigen Frakturrisikos zu vergleichen mit der Bestimmung des Blutdrucks bei der Abschätzung des Schlaganfallrisikos und höherwertig als die Bestimmung des Serumcholesterinwertes im Bezug auf die Bewertung des kardiovaskulären Erkrankungsrisikos. Mit Knochendichtemessungen sei somit eine gute Abschätzung des Frakturrisikos möglich, allerdings werden einzelne Individuen, welche ein Frakturereignis haben werden nur ungenügend identifiziert.

Die Auswertung der vorgelegten Studie legt noch einen weiteren Aspekt der Problematik in der Messung der Knochendichtewerte dar. Es erfolgte die Auswertung der vorgelegten

Knochendichtemesswerte und der im konventionellen Röntgen erhobenen BWS-Frakturen unter besonderer Berücksichtigung der erfassten BMI Werte.

Die quantitative Ultraschallsonometrie (qUS) zeigte sich bei normwertigem BMI (20-25 kg/m²) den DXA Messverfahren überlegen. So wurden durch die qUS-Messung bei 62,5% der Patienten mit bereits vorliegenden BWS-Frakturen eine manifeste Osteoporose (T-Score < -2,5) erfasst. Die DXA-Neck Messung diagnostizierte bei 43,75% der normwertigen BMI Patienten eine manifeste Osteoporose, während die DXA L2-L4 Messung bei 37,5% der Patienten eine manifeste Osteoporose feststellte. Somit war eine, wenn auch leichte, Überlegenheit der qUS gegenüber der DXA-Methoden feststellbar.

Bei Patienten mit erhöhtem BMI (> 25kg/m²) zeigten alle Messmethoden ein teils deutlich schlechteres Abschneiden bei der Diagnose einer manifesten Osteoporose (T-Score < -2,5). Die qUS Messung ergab bei noch 37,04% der Patienten eine manifeste Osteoporose. Beim DXA-Neck Verfahren wurden sogar nur noch lediglich bei 14,81% der Patienten mit Fraktur eine manifesten Osteoporose gemessen. Die DXA L2-L4 Messung konnte bei 35,71% der berücksichtigten Patienten eine manifeste Osteoporose diagnostizieren.

Die genaue Betrachtung der überprüften Patienten mit erniedrigtem BMI (< 20 kg/m²) ist nur sehr eingeschränkt beurteilbar, da nur ein geringer Teil der in die Studie eingehenden Patienten einen erniedrigten BMI aufwiesen (siehe auch Abb.14). Bei den bei der qUS-Messung eingehenden 2 Patienten mit BWS-Fraktur konnten dabei zu 100% eine manifeste Osteoporose erfasst werden. Die DXA-Neck Methode erfasste bei 2 eingehenden Patienten mit Fraktur zu 50% eine manifeste Osteoporose. Die DXA L2-L4 umfasste lediglich 1 Patient mit BWS-Fraktur, welcher nicht als osteoporotisch eingestuft wurde, somit wurde also zu 0 % eine manifeste Osteoporose erhoben.

Eine tendenzieller Vorteil des qUS-Verfahrens im Vergleich zu den DXA Messungen ist insbesondere im Gebiet der normwertigen BMI Patienten (BMI 20-25 kg/m²) auszumachen. In diesem BMI Bereich ist vor allem bei der qUS (manifeste Osteoporose zu 62,5% diagnostiziert) und der DXA-Neck (manifeste Osteoporose zu 43,75% diagnostiziert) ein zuverlässigeres Messergebnis im Vergleich zur Allgemeinbetrachtung der Messergebnisse zu beobachten. Bei der Darstellung der Messergebnisse ohne Unterteilung nach BMI wurden bei der qUS zu 48,88% und bei der DXA-Neck zu lediglich 26,66% eine manifeste Osteoporose

diagnostiziert. Die DXA L2-L4 Messung zeigte keinen deutlichen Unterschied der Messergebnisse bei Berücksichtigung der erhobenen BMI Werte. Im normwertigen BMI Bereich wurde eine manifeste Osteoporose zu 37,5% ermittelt, im Vergleich wurde bei Allgemeinbetrachtung der DXA L2-L4 Messung ohne BMI Unterteilung eine manifeste Osteoporose zu 34,78% diagnostiziert.

Bei der besonderen Betrachtung der Knochendichtemessungen im BMI Bereich $> 25 \text{ kg/m}^2$ fällt auf, dass sowohl die qUS Messung (manifeste Osteoporose zu 37,04% gemessen) als auch die DXA-Neck Untersuchung (manifeste Osteoporose zu 14,81% gemessen) deutlich schlechtere Diskriminierungsraten zur Feststellung einer vorhandenen Osteoporose bei den Patienten mit vorhandenen BWS-Frakturen zeigten, als bei Patienten mit normwertigem BMI. Dies zeigt teils Parallelen zu der Studienlage nach Tromp et al. (1999), welcher in einer Vergleichsstudie von DXA und qUS Verfahren einen Zusammenhang zwischen Körpergewicht und den erhobenen Knochendichtewerten aufzeigen konnte. Allerdings wurde von Tromp et al. vor allem eine Beeinflussung der qUS Messung hervorgehoben. Die hier vorliegenden Daten lassen eine Beeinflussung beider Messverfahren vermuten (vor allem qUS und DXA am Femurhals). Konträr zu den aufgeführten Daten konnte durch Funck et al. 1996 kein Zusammenhang zwischen erhobenen BMI Werten und ultraschallsonometrischen Messergebnissen, welche an der Tibia erhoben wurden, aufgezeigt werden.

Die DXA L2-L4 Messung zeigt im BMI Bereich $> 25 \text{ kg/m}^2$ im Vergleich zur Allgemeinbetrachtung der Knochendichtemessergebnisse, sowie beim Vergleich mit der genauen Betrachtung bei normwertigem BMI keine großen Abweichungen und diagnostiziert eine manifeste Osteoporose bei 35,71% des Patientenkollektives.

Insgesamt sind allerdings alle zur Überprüfung gekommenen Messverfahren zu ungenau, was sich auch in der statistischen Überprüfung der Knochendichtemessverfahren mit dem ROC-Verfahren auf Sensitivität und Spezifität zeigt.

Bei der durchgeführten ROC-Analyse der Knochendichtemessverfahren DXA Neck, DXA L2-L4 und qUS bezüglich Sensitivität und Spezifität zeigten die Verfahren ähnliche Ergebnisse. Die Sensitivität und Spezifität ist bei allen drei überprüften Verfahren eher gering. Die DXA Femurhals Messung („Fläche unter der Kurve“ 0,704) wies einen leichtgradigen Vorteil gegenüber der qUS („Fläche unter der Kurve“ 0,662) und der DXA im Lendenwirbelsäulenbereich („Fläche unter der Kurve“ 0,617) auf. Um als Screening-

verfahren relevant zu sein, würde eine Sensitivität mit einer „Fläche unter der Kurve“ $\geq 0,9$ nötig sein. Dies wird von allen drei Verfahren nicht erfüllt.

Auch die Korrelation der erhobenen T-Score Werte der Knochendichtemessverfahren mittels der Korrelation nach Pearson kam zur Überprüfung. Dabei konnten keine ausreichende Korrelation zwischen den Messverfahren nachgewiesen werden. Der höchste Korrelationsgrad konnte zwischen DXA L2-L4 und DXA-Neck mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,703 nachgewiesen werden. Darauf folgend konnte zwischen qUS und DXA-Neck eine Korrelation von 0,675 erhoben werden. Der niedrigste Korrelationsgrad wurde zwischen qUS und DXA L2-L4 mit einem Pearsonschen Korrelationskoeffizienten von 0,587 erhoben.

Die dargestellten Korrelationsergebnisse und ROC-Analysen der Knochendichtemessmethoden stützen die durch Cetin et al. (2001) durchgeführte Studie, welche ebenfalls eine nur mäßige Korrelation zwischen DXA an der Lendenwirbelsäule sowie Hüfte und der qUS am Os Calcaneus aufzeigen konnte. Die Sensitivität und Spezifität lag bei Cetin et al. ebenfalls im nicht ausreichenden Bereich um die qUS als Alternative für die DXA Methode empfehlen zu können. Panichkul et al. (2004) legt ähnliche Ergebnisse vor, dabei wurde die Sensitivität und Spezifität der qUS Methode im Vergleich zur DXA Methode als deutlich geringer aufgezeigt und die qUS als nicht geeignet als Ersatz für die DXA Methode angesehen.

Der Zusammenhang zwischen den erhobenen BMI Werten des Patientenkollektives und den gemessenen T-Score Werten der durchgeführten Knochendichtemessungen wurde ebenfalls mit Hilfe der Korrelation nach Pearson beurteilt. Eine ausreichende Korrelation der erhobenen BMI Werte mit den Knochendichtewerten konnte nicht gezeigt werden. Die T-Score Werte waren nur in sehr geringfügiger Weise mit dem BMI korreliert. Der höchste Korrelationsgrad zeigte sich dabei zwischen DXA Neck und BMI mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,349. Darauf folgend qUS und BMI mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,238, sowie DXA L2-L4 und BMI mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,194.

6. Schlussfolgerung

In zahlreichen Studien und von zahlreichen Autoren werden die osteodensitometrisch erfassten Knochendichtewerte als ein erhebbarer Risikofaktor zur Abschätzung des Frakturrisikos gesehen, welcher allerdings nicht isoliert betrachtet werden kann. Die Indikationsstellung zur Durchführung einer osteodensitometrischen Messung sollte immer abhängig von der Fragestellung sein. Eine Messung, welche keine klinisch therapeutische Konsequenz für den Patienten hat, sollte nicht durchgeführt werden. Vielmehr sollten die erhobenen Knochendichtewerte des Patienten individuell mit den weiteren klinischen Risikofaktoren zum Beispiel Geschlecht, Alter, frühere Frakturen, medikamentöse Therapie, familiäre Disposition (siehe auch Kapitel 2.3 Ätiologie und Risikofaktoren) zur Einschätzung eines Risikoprofils dienen, welches zu einer individuellen Behandlungsstrategie führen sollte (Cranney et al. 2007, Kraenzlin et al. 2006, Wüster et al. 1998, Seibel 2001).

Diese in zahlreichen Studien dargelegte Meinung wird auch durch die Ergebnisse der vorgelegten Studie unterstützt. Auf Grund der in der Gesamtschau der Daten deutlich zu geringen Zuverlässigkeit und Uneinheitlichkeit der Messmethoden bei der Diagnostik einer Osteoporose, würde eine zu große Anzahl des Patientenguts bei alleiniger Fokussierung auf die verwendeten Knochendichtemessmethoden falsch diagnostiziert. Dieser nicht unerhebliche Teil der Patienten würde so einer adäquaten Therapie entgehen.

Festzuhalten gilt das (verhältnismäßig) gute Abschneiden der zur Überprüfung gekommenen qUS-Methode im Vergleich zum derzeitigen Goldstandard DXA, welche sich keineswegs als diagnostisch überlegen darstellte. Dies deckt sich auch mit anderen Studienergebnissen (wie beispielsweise Krieg et al. 2006, Pinheiro et al. 2003, Marin et al. 2006, Schneider et al. 2004, Hans et al. 1996, Hernandez JL 2004, Thompson et al. 1998, Hadji et al. 1998), welche die qUS-Methode am Os Calcaneus als Alternative zur DXA-Methode einstufen.

Dies sollte weitere Überlegungen und Vertiefung im Gebiet der qUS-Messung nach sich ziehen, da sich bei möglichenfalls Bestätigung der Studienergebnisse die qUS Methode durch ihre Eigenschaften der Strahlenfreiheit, einfacher Bedienbarkeit, geringer Belastung für die Patienten, schneller Messung sowie niedrigen Anschaffungs- und Betriebskosten (Glüer 1997, Hadji et al. 1998) durchaus als attraktive Alternative zur DXA Messung erweisen könnte.

Als nachteilig ist die derzeit noch geringe Erfahrung im Vergleich zur etablierten DXA Methode, insbesondere im Bezug auf Therapie Monitoring zu nennen. Des weiteren die schwierige Standardisierbarkeit und das Fehlen ausreichender internationaler Phantome (Wüster et al. 1998, Glüer 1997).

Vorteilhaft bei der DXA Methode gegenüber der qUS stellt sich die weite Verbreitung der Geräte, die mittlerweile langjährige klinische Erfahrung unter anderem in zahlreichen Therapiestudien, das Vorhandensein von Phantomen zur Kalibrierung von Geräten unterschiedlicher Hersteller und die gegebene internationale Standardisierung dar.

Nachteilig bei der DXA sind die, wenn auch geringe, Strahlenbelastung des Patienten, die hohen Anschaffungskosten, die Größe der Geräte und die Planarität des Messverfahrens, die einen Integralwert zwischen kortikalem und spongiösem Knochen messen und keine physikalische Dichte (Wüster et al.1998, Bartl 2004).

Der als weiterer Aspekt der Studie aufgeworfene Punkt des Einflusses des Body Mass Index der Patienten auf die erhobenen Messergebnisse, bedarf sowohl im qUS, als auch im DXA Bereich weiterer Überprüfung. Gerade bei normwertigen bis erniedrigten (nur sehr eingeschränkt beurteilbar) BMI zeigten die überprüften Messverfahren, dabei vor allem die qUS Messung ein deutlich besseres diagnostisches Abschneiden als bei Patienten mit erhöhtem BMI.

Es könnte dabei durchaus von Interesse sein, ob Patienten mit bestimmter körperlicher Konstitution vermehrt für osteodensitometrische Verfahren geeignet oder nicht geeignet sind. Es bleibt abzuwarten, ob dieser Teilaspekt der Knochendichtemessverfahren durch weitere Studien weitergehende Untersuchung erfahren wird.

7. Zusammenfassung / Summary

In der vorliegenden Dissertationsarbeit wurde überprüft, inwieweit sich die in den letzten Jahren in zunehmender Häufigkeit zur Anwendung kommende ultrasonometrische qUS Messung am Os Calcaneus mit dem derzeitigen „Goldstandard“ der osteodensitometrischen Verfahren DXA vergleichen lässt. Die untersuchten Knochendichtemessverfahren kamen dabei im Bezug auf im konventionellen Röntgen erhobene Frakturen im Vertebralbereich und im Besonderen auf den erhobenen Body-Mass-Index der Studienpatienten hin zur Überprüfung. Vor allem hinsichtlich der Einflussgröße des Body-Mass-Index sind noch relativ wenig Daten existent.

Anhand der vorliegenden Daten zeigen die vorliegenden Messverfahren DXA und qUS keine einheitliche Diagnostik. Ein erheblicher Prozentsatz der Patienten wird durch die Knochendichtemessverfahren trotz vorliegender Frakturen im Vertebralbereich als nicht osteoporotisch eingestuft. Dabei liefert die qUS-Methode im Vergleich zu den DXA Messungen etwas zuverlässigere Daten.

Beim allgemeinen Vergleich zwischen den Knochendichtemessmethoden konnte keine ausreichende Korrelation zwischen den Messmethoden aufgezeigt werden. Bezüglich Sensitivität und Spezifität zeigten sowohl DXA als auch die qUS anhand der erhobenen Studiendaten zu geringe Werte auf, um als generelles Instrument zum Osteoporosescreeing empfohlen werden zu können.

Bei der Überprüfung der DXA und qUS Methode unter besonderer Berücksichtigung des BMI war insbesondere im Bereich des normwertigen BMI Patienten ein diagnostischer Vorteil der qUS Messung gegenüber der DXA Messung auszumachen. Im Bereich der erhöhten BMI Werte zeigten beide Knochendichtemessverfahren deutlich schlechtere Diskriminierungsraten zur Feststellung einer vorhandenen Osteoporose als bei Patienten mit normwertigem BMI.

Insgesamt müssen die Knochendichtemessverfahren als ein Baustein der diagnostischen Erfassung der Osteoporose gesehen werden. Nach derzeitigem Stand sind die mithilfe der Knochendichtemessverfahren erfassten erniedrigten Knochendichtewerte lediglich als ein Risikofaktor zur Erfassung der Osteoporose zu sehen und sind nicht geeignet als alleinige Grundlage zur Osteoporosedagnostik, Frakturrisikoabschätzung und zur Einschätzung der therapeutischen Konsequenzen genutzt zu werden.

In Hinsicht auf den Aspekt des Einflusses des Body-Mass-Index auf die Messmethoden qUS und DXA bedarf es weiterer Überprüfung. Dabei könnte es durchaus von Interesse sein, ob die körperliche Konstitution des Patienten die osteodensitometrischen Verfahren mehr beeinflusst als bis dato erfasst. Ob dieser Teilaspekt der Knochendichtemessverfahren im Rahmen weiterer Studien untersucht werden wird, bleibt abzuwarten.

Summary

The aim of this study was to compare the quantitative ultrasound of the heel, an increasingly used method for the diagnosis of the osteoporosis with the “gold standard” of the osteodensitometric measurements, the Dual-X-Ray-Absorptiometry. The osteodensitometric measurements were reconsidered with regard to vertebral fractures in the conventional X-ray of the spine and the Body-Mass-Index of the study population. Especially the extent of available data concerning the influence of the Body-Mass-Index are relatively rare.

The presented study data with regard to the DXA and qUS are not uniform. A high number of the study population with vertebral fractures are not diagnosed by the bone mineral density measuring methods to have osteoporosis. The reliability of the qUS seems to be a little higher than the reliability of the DXA.

Our data showed only moderate correlations between DXA and qUS. The sensitivity and specificity of the two examined methods were too low to be recommended for a general osteoporosis screening.

DXA and qUS were tested on particularly regard of the Body-Mass-Index of the patients. In particularly probands with a normal range Body-Mass-Index were diagnosed in a better way by the qUS than by the DXA. Both bone mineral density measuring methods appeared to have lower discovery rates in finding osteoporosis in overweight BMI patients than in normal range BMI patients.

Altogether the densitometric methods should be seen as one element of the diagnosis of osteoporosis. At the moment measured low bone mineral density by DXA or qUS is only to be seen as one risk factor of the osteoporosis. They can not be used isolated for the diagnosis of the osteoporosis, fracture risk assessment and for therapeutic decisions.

In the presented studie it was shown that the DXA and qUS seem to be influenced by the Body-Mass-Index. This aspect should be part of following studies, because it could be interesting whether the bone density measuring methods are more influenced by the body

constitution of measured patients than explored today. We will see whether following studies will investigate this part of the bone mineral density measuring methods.

8. Literaturverzeichnis

- Bartl R., Osteoporose, Thieme Verlag, Stuttgart, New York 2004
- Barrett-Conner E, Brenneman P, Chen YT, et al 2002, Low bone mass and fracture risk in women of different ethnic groups: results from the National Osteoporosis Risk Assessment(NORA). J Bone Miner Res 2002; 17: 361
- Becker C., Clinical evaluation for osteoporosis, Clin.Geriatr. Med. 19 (2003) 299-320
- Black DM, Arden NK, Palermo L, Pearson J, Cummings SR, Prevalent vertebral deformities predict hip fractures and new vertebral deformities but not wrist fractures. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. J Bone Miner Res. 1999; 14(5):821-8
- Bödeker R.H., Frenz I., Mann M., Einführung in die medizinische Statistik, 2004
- Cetin A, Ertürk H, Celiker R, Sivri A, Hascelik Z, The role of quantitative ultrasound in predicting osteoporosis defined by dual X-ray absorptiometry, Rheumatol International 2001; 20: 55-59
- Compston JE, Papapoulos SE, Blanchard F, Report on Osteoporosis in the European Community:Current Status and Recommendations for the Future; Osteoporosis Int 1998, 8:531-534
- Consensus development conference: Diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. American Journal of Medicine, 1994, 6:646-650
- Cooper C, Campion G, Melton LJ III, Hip fractures in elderly: a worldwide projection. Osteoporosis International, 1992, 2:285-289
- Cranney A, Jamal S, Tsang J, Josse R, Leslie W, Low bone mineral density and fracture burden in postmenopausal women. CMAJ (2007); 177(6): 575-580
- Cummings SR, Black DM, Rubin SM (1989), Lifetime risk of hip, colles or vertebral fracture and coronary heart disease among white postmenopausal women. Arch. Int. Med., 149, 2445-8
- Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, Stone K, Fox KM, Ensrud KE, Cauley J, Black D, Vogt TM, Risk factors for hip fracture in white women.Study of osteoporotic fractures research group, 1995, N Engl J Med 332: 767-773
- Delmas PD, Biochemical markers of bone turnover in osteoporosis, In: Riggs BL, Melton LJ, eds. Osteoporosis: etiology, diagnosis and management. New York, NY, Raven Press, 1998:297
- DVO, Evidenzbasierte Konsensus-Leitlinien zur Osteoporose Langfassung 2006, Schattauer Verlag 2006

- European Commission/European Foundation For Osteoporosis (1998), Report on Osteoporosis in the European Community: Action for Prevention, Report to the EU Parliament, June 1998
- Funck C, Wüster C, Alenfeld FE, Pereira-Lima JFS, Fritz T, Meeder PJ, Götz M, Ziegler R, Ultrasound velocity of the tibia in normal german women and hip fracture patients, *Calcif Tissue Int* (1996) 58:390-394
- Glüer CC, Quantitative ultrasound techniques for the assessment of osteoporosis: expert agreement on current status, *Jour of Bone and mineral research* Vol.12, Number8, 1997
- Gullberg B, Johnell O, Kanis JA, Worldwide projections for hip fracture. *Osteoporosis International*, 1997, 7:407-413
- Hadji P, Albert US, Bock K, Emons G, Gottschalk M, Hars O, Schulz KD, Knochendichtemessung mittels Ultraschall am Os Calcaneus bei Patientinnen mit manifester Osteoporose, *Journal für Menopause* 1998, 5, 23-29
- Hadji P, Bock K, Wüster C, Emons G, Gottschalk M, Schulz KD, *Reproduktionsmedizin* 2001, 17: 261-270 ; Springer Verlag 2001
- Hadji P, Bock, Emons, Wüster, Schulz, *Gynäkologe* 2002, 35: 518-526
- Hadji P, Emons, Schulz, *Frauenarzt* 2001, 42: Nr.2
- Hans D, Dargent-Molina P, Schott AM, Sebert JL, Cormier C, Kotzki PO, Delmas PD, Pouilles JM, Breart G, Meunier PJ, Ultrasonographic heel measurements to predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS prospective study. *Lancet* 1996; 348: 511–514.
- Häussler B, Gothe H, Mangiapane S, Glaeske G, Pientka L, Felsenberg D, Versorgung von Osteoporose-Patienten in Deutschland-Ergebnisse der BoneEVA-Studie, *Deutsch.Ärzteblatt*, 2006, Jg.103, Heft 39,A2542-2548
- Hernandez JL, Marin F, Gonzales-Macias J, Diez-Perez A, Vila J, Gimenez S, Galan B, Arenas MS, Suarez F, Gayola L, Guillen G, Sagredo T, Belenguer R, Moron A, Arriaza E, *Calcified Tissue International* 2004, 74: 357-365
- Kanis JA, Pitt FA, Epidemiology of osteoporosis. *Bone* 1992; 13:S7-S15.
- Kraenzlin ME, Meier C 2006, Aktuelle Aspekte zu Diagnostik und Therapie der Osteoporose, *Schweiz.Zschr.GanzheitsMedizin* 18,315-320, 2006
- Krieg MA, Cornuz J, Ruffieux C, Van Melle G, Büche D, Dambacher MA, Hans D, Hartl F, Häuselmann HJ, Kraenzlin M, Lippuner K, Neff M, Pancaldi P, Rizzoli R, Tanzi F, Theiler R, Tyndall A, Wimpfheimer C, Burckhardt P , Prediction of Hip Fracture Risk by Quantitative Ultrasound in More Than 7000 Swiss Women ≥ 70 Years of Age: Comparison Of Three Technologically Different Bone Ultrasound Devices in the SEMOF Study, *Journ.*

- of Bone and Mineral Research, Vol.21, No.9, 2006
- Lange S, Richter K, Köbberling J, Die Osteodensitometrie-Metaanalyse über den diagnostischen Wert bei der Osteoporose, 1994
 - Lesnyak O, Kuzmina L, Lesnyak Y, Social impact of hip fractures in elderly in Russia, Ural State Medical Academy, Russia. Paper for the Osteoporosis International Second International Meeting on Social and Economic Aspects of Osteoporosis and Bone Diseases, Liege, 2000.
 - Lindsay R et al. : Fracture rates in osteoporotic women treated with vitamin D and calcium. New learnings from the risdronate trials. ECTS Tampere 2000.
 - Lippuner K, Bundesamt für Gesundheit, Osteoporose und Stürze im Alter, 2004, 7-16
 - Looker AC, Johnston CCJ, Wahner HW, et al. Prevalence of low femoral bone density in older US women from NHANES III. J Bone Miner Res 1995;10;796-802
 - Lühmann D., Kohlmann T., Lange S., Raspe H. , Aufbau einer Datenbasis `Evaluation medizinischer Verfahren und Technologien` in der Bundesrepublik, 2000
 - LUNAR Achilles+ Bedienungsanleitung, 1999
 - Marin F, Macias JG, Perez AD, Palma S, Rodriguez, Relationship between bone quantitative Ultrasound and Fractures: A Meta-Analysis, Journal of Bone and Mineral Research Vol.21, No.7, 2006
 - Marshall D, Johnell O, Wedel H: Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. BMJ 1996; 12: 1254–1259.
 - Miller PD, Clin. Geriatr. Med. 19, 2003, 281-297
 - Miller PD, Siris ES, Barrett-Conner E, et al. Prediction of fracture risk in postmenopausal Caucasian women with peripheral bone densitometry: evidence from the National Osteoporosis Risk Assessment(NORA). J Bone Miner Res 2002;17; 2222-30.
 - Minne HW, Einteilung der Osteoporose nach Schweregrad, Therapiewoche 1995,4,236
 - National Institutes of Health. Osteoporosis prevention, diagnosis and therapy. NIH Consensus Statement, 2000; 17: 1-45
 - National Osteoporosis Foundation. Osteoporosis: review of the evidence for prevention, diagnosis, treatment and cost-effectiveness analysis. Osteoporos Int 1998;8:S1-88
 - Njeh CF, Blake GM et al., Calcaneal quantitative ultrasound: Water coupled. In: Quantitative Ultrasound: Assessment of Osteoporosis and Bone Status. Martin Dunitz UK , 1999; 109-124
 - Oberender PO, Fritschi DA, Versorgungsmängel bei einer relevanten Frauenkrankheit ; Dtsch.Ärzteblatt 2003; 100; A 1728-1731, Heft 25

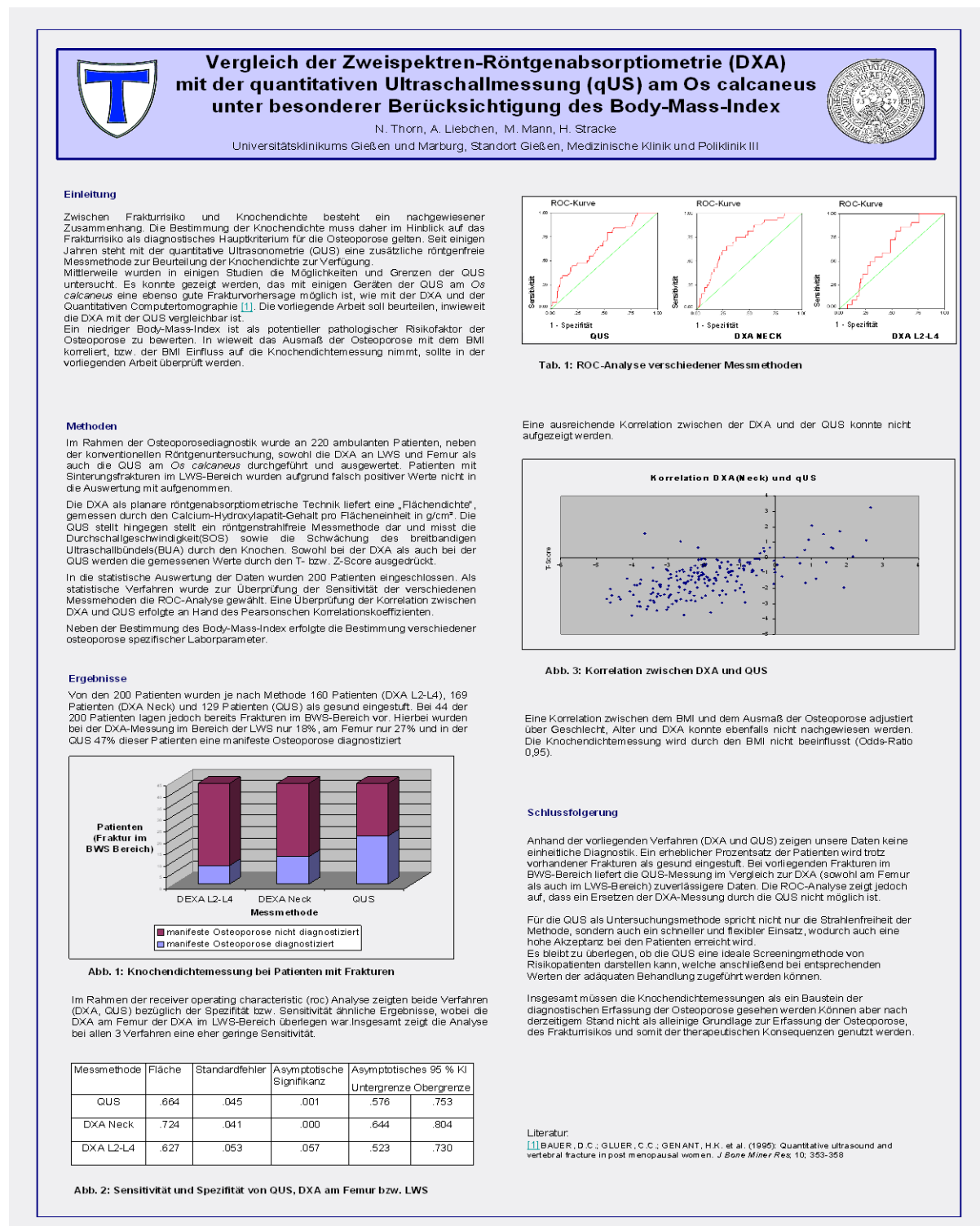
- Panichkul S, Sripramote M, Sriussawaamorn N, Diagnostic performance of quantitative ultrasound calcaneus measurement in case finding for osteoporosis in Thai postmenopausal women, The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research, Volume 30, Number 6: 418-426, 2004
- Pfeifer M, Wittenberg, Würtz, Minne, Dt Ärztebl 2001; 98: A 1751–1757 [Heft 26]
- Pinheiro MM, Castro CHM, Frisoli Jr A, Szejnfeld L, Calcified Tissue International 2003; 73: 555-564
- Schneider J, Bundschuh B, Späth C, Landkammer C, Müller H, Sommer U, Götz M, Nawroth P, Heilmann P, Kasperk C, Discrimination of patients with and without vertebral fractures as measured by ultrasound and DXA osteodensitometry, Calcified Tissue International 2004; 74: 246-254
- Schürch MA, Rizzoli R, Mermillod B, Vasey H, Michel JP, Bonjour JP, A prospective study on socioeconomic aspects of fracture of the proximal femur, J Bone Miner Res. 1996, 11(12):1935-42
- Seibel MJ, Evaluation des osteoporotischen Frakturrisikos, Dt. Ärztebl. 2001; 98: A 1681-1689 [Heft 25]
- Siris ES, Miller PD, Barrett-Conner E, et al. Identification and fracture outcomes of undiagnosed low bone mineral density in postmenopausal women: results from the National Osteoporosis Risk Assessment (NORA). JAMA 2001;286:2815-22
- Thompson P, Taylor J, Oliver R, Fisher A, Quantitative Ultrasound (qUS) of the Heel Predicts Wrist and Osteoporosis-Related Fractures in Women Age 45-75 Years, Journal of Clinical Densitometry 1998, Vol.1, Issue 3: 219-225
- Tromp AM, Smit JH, Deeg DJH, Lips P, Quantitative ultrasound measurements of the tibia and calcaneus in comparison with dxa measurements at various skeletal sites. Osteoporosis International, 1999, 9: 230-235
- WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation. WHO Technical Report Series 894. Geneva: World Health Organization, 2000.
- WHO Osteoporosis: both health organisations and individuals must act now to avoid an impending epidemic. Press release WHO/58, Oct. 1999
- WHO. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. WHO Technical Report Series 854. Geneva: World Health Organization, 1995.
- WHO Technical Report Series 921, Prevention and management of osteoporosis; Geneva

2003 S.67-68

- Willburger R. Dtsch Ärztebl 2003; 100:A 1120–1131 [Heft 17]
- Wüster C. Knochendichtemessung mittels Ultraschall - reif für die Praxis? Zentralbl Gynakol 1998;120(6):257-261.
- Wüster C, Engels K, Renner E, Hesch RD, Hadji P, Pourfard JY, Messwertinterpretation in der Osteodensitometrie, Dt. Ärzteblatt 1998;95: A-2547-2551, Heft 41

9.Anhang

Abb.32: Veröffentlichung der vorliegenden Arbeit als Poster Abstract: Osteologie Kongress 2006, Köln.



Danksagung

Herrn Professor Dr. med. R.G. Bretzel, Direktor der Medizinischen Klinik und Poliklinik III der Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, danke ich für die Ermöglichung der vorliegenden Dissertationsarbeit.

Herzlichen Dank an Herrn Professor Dr. Stracke für die Überlassung des Themas und die Unterstützung während der Entstehung der Dissertationsarbeit. Ganz besonderen Dank dabei auch an Frau Dr.oec.troph. A. Liebchen für die freundliche Unterstützung zu jedem Zeitpunkt, vor allem während der Einarbeitungszeit und der Datenerhebung.

Bedanken möchte ich mich auch bei den Mitarbeitern des Radiologischen Zentralinstituts des Universitätsklinikums Gießen (Direktor: Prof. Dr. W.S. Rau) für die Durchführung und Auswertung der radiologischen Diagnostik.

Für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung des Datenmaterials danke ich Frau Mann und Herrn Pabst vom Institut für Medizinische Informatik, AG Statistik der JLU Gießen.

Besonders herzlich bedanken möchte ich mich natürlich bei meinen Eltern, die mir durch Ihre immer vorhandene Hilfe in allen Belangen erst die Möglichkeit zum Studium und zur Durchführung einer Dissertations-Arbeit gegeben haben.

Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbstständig, ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten und nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die aus mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.

Gießen, den 19.07.2010

(Niels Alexander Thorn)

édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

VVB LAUFERSWEILER VERLAG
STAUFENBERGRING 15
D-35396 GIESSEN

Tel: 0641-5599888 Fax: -5599890
redaktion@doktorverlag.de
www.doktorverlag.de

ISBN: 978-3-8359-5705-3

